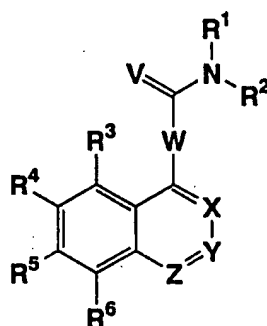




<p>(51) 国際特許分類 C07D 215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K 31/495, 31/50, 31/535, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/14431</p> <p>(43) 国際公開日 1998年4月9日 (09.04.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03510</p> <p>(22) 国際出願日 1997年10月1日 (01.10.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/260743 1996年10月1日 (01.10.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 松野研司 (MATSUNO, Kenji) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩586-2 Shizuoka, (JP) 市村通朗 (ICHIMURA, Michio) [JP/JP] 〒411 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP) 野本裕二 (NOMOTO, Yuji) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町中土狩557 Shizuoka, (JP) 藤原繁喜 (FUJIWARA, Shigeki) [JP/JP] 〒411 静岡県三島市老町田104-2 Shizuoka, (JP) 井出慎一 (IDE, Shinichi) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩80-1 Shizuoka, (JP)</p>	<p>佃 英次 (TSUKUDA, Eiji) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP) 入江純子 (IRIE, Junko) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1064-11 Shizuoka, (JP) 小田祥二 (ODA, Shoji) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩666-27 Shizuoka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 含窒素複素環化合物</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Nitrogenous heterocyclic compounds of general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, which hinder the phosphorylation of PDGF acceptors and the abnormal proliferation or migration of cells and so are effective in preventing or treating cell proliferative diseases such as arterial sclerosis, vascular reocclusion diseases, cancer and glomerulosclerosis, wherein V is oxygen or sulfur; W is 1,4-piperazinediyl or 1,4-homopiperazinediyl which may be substituted with unsubstituted alkyl on the ring; X is nitrogen or C-R⁹, Y is nitrogen or C-R⁸ and Z is nitrogen or C-R⁷, with at least one of X, Y and Z being nitrogen; R¹ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl or the like; R² is substituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl or the like; R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen, halogeno, substituted or unsubstituted alkyl, nitro, cyano, -OR¹², -NR¹⁵R¹⁶ or the like; R⁷ is halogeno or the like; R⁸ is the same as defined above for R⁷; and R⁹ is hydrogen or -COR⁴¹.</p> <div data-bbox="876 1239 1266 1554"> <p>(I)</p> </div>		

(57) 要約

PDGF 受容体のリン酸化を阻害し異常な細胞増殖や遊走を阻害することにより動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体考硬化症等の細胞増殖性疾患の予防または治療に対して有用な一般式 (I)



(I)

(式中、Vは酸素原子または硫黄原子を表し、Wは環上の炭素が非置換アルキル基で置換してもよい1, 4-ピペラジンジイルまたは1, 4-ホモピペラジンジイルを表し、Xは窒素原子またはC-R⁹を表し、Yは窒素原子またはC-R⁸を表し、Zは窒素原子またはC-R⁷を表し(但しX、YおよびZの少なくとも一つは窒素原子を表す)、R¹は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基等を表し、R²は置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基等を表し、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは非置換のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、-OR¹²、-NR¹⁵R¹⁶等を表し、R⁷はハロゲン原子等を表し、R⁸は前記R⁷と同義であり、R⁹は水素原子または-COR⁴¹を表す)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出版のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア田ユーゴス	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル		トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		

明 細 書

含窒素複素環化合物

技 術 分 野

本発明は、血小板由来成長因子(PDGF)受容体のリン酸化阻害作用を有し、動脈硬化症、血管再開塞疾患、癌、糸球体硬化症等の細胞増殖性疾患の治療に有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

背 景 技 術

動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の血管再開塞、癌、糸球体腎炎、糸球体硬化症、乾癬、関節リウマチ等の細胞増殖性疾患には、PDGFが増悪因子として作用していることが知られている[セル(Cell), 46, 155-169 (1986)、サイエンス(Science), 253, 1129-1132 (1991)、日本臨床, 50, 3038-3045 (1992)、ネフロール・ダイアル・トランスプラント(Nephrol Dial Transplant), 10, 787-795 (1995)、キドニー・インターナショナル(Kidney International), 43(Suppl. 39), 86-89(1993)、ジャーナル・オブ・リウマトロジー(Journal of Rheumatology), 21, 1507-1511(1994)、スカンジナビアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー(Scandinavian Journal of Immunology), 27, 285-294(1988)等]。

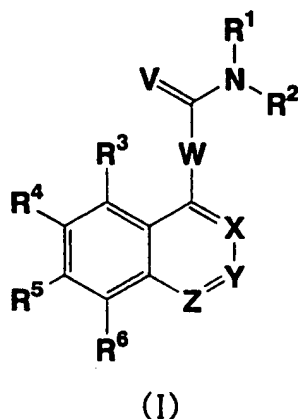
医薬として有用なキナゾリン誘導体としては、例えば南アフリカ特許67 06512(1968)に、N, N-ジメチル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミドが気管支拡張薬として記載されている。また、特開平5-208911およびWO96/09294に、ジメトキシキナゾリン誘導体が上皮成長因子(EGF)受容体のリン酸化阻害剤として記載されている。また、ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア(Pharmacology Biochemistry and Behavior), 53, 87-97 (1996)およびヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(European Journal of Medicinal Chemistry), 31, 417-425 (1996)に、ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト作用を有するキノリン誘導体が、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Indian Journal of Chemistry), 26B, 550-555 (1987)に、抗寄生虫薬として有用なキノリン誘導体が記載されている。

また、PDGF受容体リン酸化阻害剤としては、WO 92/20642に、ビスモノーおよび二環式アリールおよびヘテロアリール化合物が知られ、キャンサー・リサーチ(Cancer Research), 54, 6106(1994)にキノキサリン誘導体が知られ、特開平6-87834に、ピリミジン誘導体が知られている。さらに日本薬学会代16年会(金沢)1996、講演要旨集2、275ページ、29(C2)15-2に、ジメトキシキノリン誘導体が知られている。

発明の開示

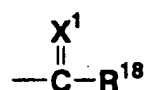
本発明の目的は、PDGF受容体のリン酸化を阻害し異常な細胞増殖や遊走を阻害することにより動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体硬化症等の細胞増殖性疾患の予防または治療に対して有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

本発明は、一般式(I)

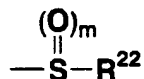


{式中、Vは酸素原子または硫黄原子を表し、Wは環上の炭素が同一もしくは異なって1~4個のアルキル基で置換されていてもよい1,4-ピペラジンジイルまたは1,4-ホモピペラジンジイルを表し、R¹は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘ

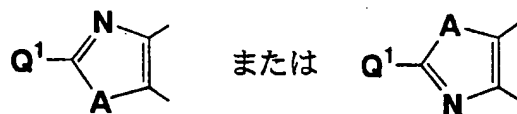
テロアリールアルキル基を表し、 R^2 は置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 $-COR^{10}$ （式中、 R^{10} は R^1 と同義である）または $-SO_2R^{11}$ （式中、 R^{11} は置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す）を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは非置換のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は前記 R^{10} と同義であるか、 $-COR^{13}$ （式中、 R^{13} は前記 R^{10} と同義である）または $-SO_2R^{14}$ （式中、 R^{14} は前記 R^{11} と同義である）を表す]、 $-NR^{15}R^{16}$ {式中、 R^{15} は前記 R^{10} と同義であり、 R^{16} は前記 R^{10} と同義であるか、 $-SO_2R^{17}$ （式中、 R^{17} は前記 R^{11} と同義である）または



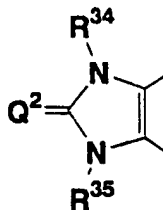
[式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{18} は R^{10} と同義であるか、 $-OR^{19}$ （式中、 R^{19} は前記 R^{11} と同義である）または $-NR^{20}R^{21}$ （式中、 R^{20} は前記 R^{10} と同義であり、 R^{21} は前記 R^{10} と同義であるか、 R^{20} と R^{21} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表す]を表すか、 R^{15} と R^{16} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す}、



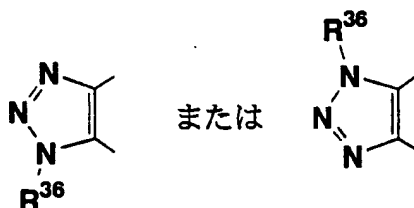
[式中、 m は0～2の整数を表し、 m が0のとき R^{22} は前記 R^{10} と同義であり、 m が1のとき R^{22} は前記 R^{11} と同義であり、 m が2のとき R^{22} は前記 R^{11} と同義であるか、 $-\text{OR}^{23}$ （式中、 R^{23} は前記 R^{10} と同義である）または $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ （式中、 R^{24} および R^{25} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{24} と R^{25} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表す] または $-\text{COR}^{26}$ [式中、 R^{26} は前記 R^{10} と同義であるか、 $-\text{OR}^{27}$ （式中、 R^{27} は前記 R^{10} と同義である）または $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ （式中、 R^{28} および R^{29} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{28} と R^{29} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表す] を表すか、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうちの隣りあう2つが一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを表すか、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうちの隣りあう2つがそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒に置換もしくは非置換のフェニル環を形成するか、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 または R^5 と R^6 がそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒に置換



[式中、 A は酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{30}-$ （式中、 R^{30} は前記 R^{10} と同義である）を表し、 Q^1 は前記 R^{10} と同義であるか、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ （式中、 R^{31} および R^{32} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{31} と R^{32} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）または $-\text{SR}^{33}$ （式中、 R^{33} は前記 R^{10} と同義である）を表す]、または



(式中、R³⁴およびR³⁵は同一または異なってそれぞれ前記R¹⁰と同義であり、Q²は酸素原子、硫黄原子または=N-CNを表す) または



(式中、R³⁶は前記R¹⁰と同義である)を表し、Zは窒素原子またはC-R⁷ [式中、R⁷は前記R¹⁰と同義であるか、ハロゲン原子、-OR³⁷ (式中、R³⁷は前記R¹⁰と同義である)、-SR³⁸ (式中、R³⁸は前記R¹⁰と同義である) または -NR³⁹R⁴⁰ (式中、R³⁹は前記R¹⁰と同義であり、R⁴⁰は前記R¹⁰と同義であるか、R³⁹とR⁴⁰が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す)を表す]を表し、Yは窒素原子またはC-R⁸ (式中、R⁸は前記R⁷と同義である)を表し、Xは窒素原子またはC-R⁹ [式中、R⁹は水素原子または-COOR⁴¹ (式中、R⁴¹は前記R¹⁰と同義である)を表す]を表す。但し、X、YおよびZの少なくとも一つは窒素原子を表す]で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

以下に、本発明化合物(I)における各基の定義において用いられる置換基の具体例を示すが、これらは本発明の好ましい例を示すものであって、勿論これらによって限定されるものではない。

一般式(I)の各基の定義において、アルキル基としては、直鎖または分岐状の炭素数1~16の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチ

ル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ヘキサデシル等が挙げられ、脂環式アルキル基としては、炭素数3～12の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシル等の単環式の基、ピナニル、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチル、アダマンチル、ヘキサヒドロ-4,7-メタノ-1H-インデニル、4-ヘキシルビシクロ[2.2.2]オクチル等の多環式の基が挙げられ、脂環式複素環基としては、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒にあった含窒素脂環式複素環基としては、ピロリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒にあった含窒素複素環基としては、ピロリジニル、ピペリジル、ホモピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル等が挙げられ、アルケニル基としては、直鎖または分岐状の炭素数2～16の、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、メタクリル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、デセニル、ドデセニル、ヘキサデセニル等が挙げられ、アルキニル基としては、直鎖または分岐状の炭素数2～16の、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、デシニル、ドデシニル、ヘキサデシニル等が挙げられる。アリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、ピレニル等が挙げられ、アラルキル基としては、炭素数7～15の、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、フェニルシクロプロピル等が挙げられ、ヘテロアリール基としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テト

ラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル等が挙げられる。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は前記ヘテロアリール基と同義であり、アルキル部分は前記アルキル基と同義である。ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基の置換基としては、同一または異なって置換数 1～3 の、例えばニトロ基；シアノ基；ヒドロキシル基；オキソ基；ハロゲン原子；脂環式アルキル基；アリール基；脂環式複素環基；カルボキシル基；ホルミル基； $R^{42}CO-E^1-$ （式中、 E^1 は単結合または酸素原子を表し、 R^{42} はアルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基；脂環式アルコキシ基； O -脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基； N -脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）； $-NR^{43}R^{44}$ （式中、 R^{43} および R^{44} は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルカノイル基；脂環式アルカノイル基；脂環式複素環カルボニル基；アルケノイル基；アルキノイル基；置換もしくは非置換のアロイル基；アラルキルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；アルコキシカルボニル基；脂環式アルコキシカルボニル基； O -脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルキニルオキシカルボニル基；置

換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル基；アラルキルオキシカルボニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；ヘテロアリールアルコキシカルボニル基；アルキルスルホニル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式複素環スルホニル基；アルケニルスルホニル基；アルキニルスルホニル基；置換もしくは非置換のアリールスルホニル基；アラルキルスルホニル基；ヘテロアリールスルホニル基またはヘテロアリールアルキルスルホニル基を表す）；ウレイド基；チオウレイド基；アルコキシカルボニルアミノ基；脂環式アルコキシカルボニルアミノ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニルアミノ基；アルケニルオキシカルボニルアミノ基；アルキニルオキシカルボニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルアミノ基；アラルキルオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノ基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；スルホ基；トリフルオロメチルスルフィニル基；アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式複素環スルフィニル基；アルケニルスルフィニル基；アルキニルスルフィニル基；置換もしくは非置換のアリールスルフィニル基；アラルキルスルフィニル基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基； $-SO_2R^{45}$ （式中、 R^{45} はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；N-脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）；

アルキルスルホニルオキシ基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基；脂環式複素環スルホニルオキシ基；アルケニルスルホニルオキシ基；アルキニルスルホニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ基；アラルキルスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；メルカプト基または $-S-G^1-R^{46}$ （式中、 G^1 は単結合、 CO または SO_2 を表し、 R^{46} はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を表す）等が挙げられる。

置換脂環式アルキル基、置換脂環式複素環基、置換含窒素脂環式複素環基、置換含窒素複素環基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリールアルキル基および置換フェニル環の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ基；ハロゲン原子；メチレンジオキシ基； $-(OCH_2CH_2)_nO-$ （式中、 n は1～6の整数を表す）；トリメチレン基；トリフルオロメチル基；ジフルオロメトキシ基；トリフルオロメトキシ基；アジド基；チオシアナト基；置換もしくは非置換のアルキル基；置換もしくは非置換の脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；カルボキシ基；ホルミル基； $R^{47}CO-E^2-$ （式中、 E^2 は単結合または酸素原子を表し、 R^{47} はアルキル基；トリフルオロメチル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基； $O-$ 脂環式複素環置換ヒドロキシ基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；置換もしくは非置換の N -脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；ア

ラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）； $-NR^{48}R^{49}$ （式中、 R^{48} および R^{49} は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルカノイル基；脂環式アルカノイル基；脂環式複素環カルボニル基；アルケノイル基；アルキノイル基；置換もしくは非置換のアロイル基；アラルキルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；アルコキシカルボニル基；脂環式アルコキシカルボニル基； O -脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルキニルオキシカルボニル基；置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル基；アラルキルオキシカルボニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；ヘテロアリールアルコキシカルボニル基；アルキルスルホニル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式複素環スルホニル基；アルケニルスルホニル基；アルキニルスルホニル基；置換もしくは非置換のアリールスルホニル基；アラルキルスルホニル基；ヘテロアリールスルホニル基またはヘテロアリールアルキルスルホニル基を表す）； $-CBNR_xR_y$ （式中、 B は酸素原子または硫黄原子を表し、 R_x 、 R_y は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す）；アルコキシカルボニルアミノ基；脂環式アルコキシカルボニルアミノ基； O -脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニルアミノ基；アルケニルオキシカルボニルアミノ基；アルキニルオキシカルボニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルアミノ基；アラルキルオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノ基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基； O -脂環式複素環置換ヒドロキシ基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もし

基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；スルホ基；トリフルオロメチルスルフィニル基；アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式複素環スルフィニル基；アルケニルスルフィニル基；アルキニルスルフィニル基；置換もしくは非置換のアリールスルフィニル基；アラルキルスルフィニル基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基； $-SO_2R^{50}$ （式中、 R^{50} はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基； O -脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基； N -脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；置換もしくは非置換のアリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基またはヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）；アルキルスルホニルオキシ基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基；脂環式複素環スルホニルオキシ基；アルケニルスルホニルオキシ基；アルキニルスルホニルオキシ基；置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシ基；アラルキルスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；メルカプト基または $-S-G^2-R^{51}$ （式中、 G^2 は単結合、 CO または SO_2 を表し、 R^{51} はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；置換もしくは非置換のアリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を表す）；置換もしくは非置換のアリールアゾ基；ヘテロアリールアゾ基等が挙げられる。

置換基の定義において、アルキル基およびアルコキシ基；アルキルアミノ基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；アルコキシカルボニル基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニルオキシ基のアルキル部分は、前記アルキル基と同義であり、脂環式アルキル基および脂環式アルコキシ基；脂環式アルキルア

ミノ基；脂環式アルカノイル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式アルコキシカルボニル基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基の脂環式アルキル部分は、前記脂環式アルキル基と同義であり、脂環式複素環基およびO-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；N-脂環式複素環置換アミノ基；脂環式複素環カルボニル基；脂環式複素環スルホニル基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；脂環式複素環スルフィニル基；脂環式複素環スルホニルオキシ基の脂環式複素環部分は、前記脂環式複素環基と同義であり、アルケニル基およびアルケニルオキシ基；アルケニルアミノ基；アルケノイル基；アルケニルスルホニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルケニルスルフィニル基；アルケニルスルホニルオキシ基のアルケニル部分は、前記アルケニル基と同義であり、アルキニル基およびアルキニルオキシ基；アルキニルアミノ基；アルキノイル基；アルキニルスルホニル基；アルキニルオキシカルボニル基；アルキニルスルフィニル基；アルキニルスルホニルオキシ基のアルキニル部分は、前記アルキニル基と同義であり、アリール基およびアリールオキシ基；アリールアミノ基；アロイル基；アリールスルホニル基；アリールオキシカルボニル基；アリールスルフィニル基；アリールスルホニルオキシ基；アリールアゾ基のアリール部分は、前記アリール基と同義であり、アラルキル基およびアラルキルオキシ基；アラルキルアミノ基；アラルキルカルボニル基；アラルキルスルホニル基；アラルキルオキシカルボニル基；アラルキルスルフィニル基；アラルキルスルホニルオキシ基のアラルキル部分は、前記アラルキル基と同義であり、ヘテロアリール基およびヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアミノ基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールスルホニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールスルホニロキシ基；ヘテロアリールアゾ基のヘテロアリール部分は、前記ヘテロアリール基と同義であり、ヘテロアリールアルキル基およびヘテロアリールアルキルオキシ基；ヘテロアリールアルキルアミノ基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；ヘテロアリールアルキルスルホニル基；ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルホニルオキシ基の

ヘテロアリールアルキル部分は、前記ヘテロアリールアルキル基と同義であり、ハロゲン原子は、前記ハロゲン原子と同義である。置換アルキル基および置換N-脂環式複素環置換アミノ基の置換基としては、ヒドロキシル基；オキソ基、 $-NR^{52}R^{53}$ （式中、 R^{52} および R^{53} は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシカルボニル基または R^{52} および R^{53} が隣接する窒素原子と一緒にあって含窒素脂環式複素環基を表し、アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシカルボニル基および隣接する窒素原子と一緒にあった含窒素脂環式複素環基はそれぞれ前記と同義である）等があげられ、置換脂環式アルキル基；置換アリール基；置換アリールオキシ基；置換アリールアミノ基；置換アロイル基；置換アリールスルホニル基；置換アリールオキシカルボニル基；置換アリールオキシカルボニルアミノ基；置換アリールオキシ基；置換アリールスルフィニル基；置換アリールスルホニルオキシ基および置換アリールアゾの置換基としては、アルキル基；ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシル基；ハロゲン原子； $-NR^{54}R^{55}$ （式中、 R^{54} および R^{55} は同一または異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を表し、アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基は、それぞれ前記と同義である）等があげられ、アルキル基およびハロゲン原子は前記と同義である。

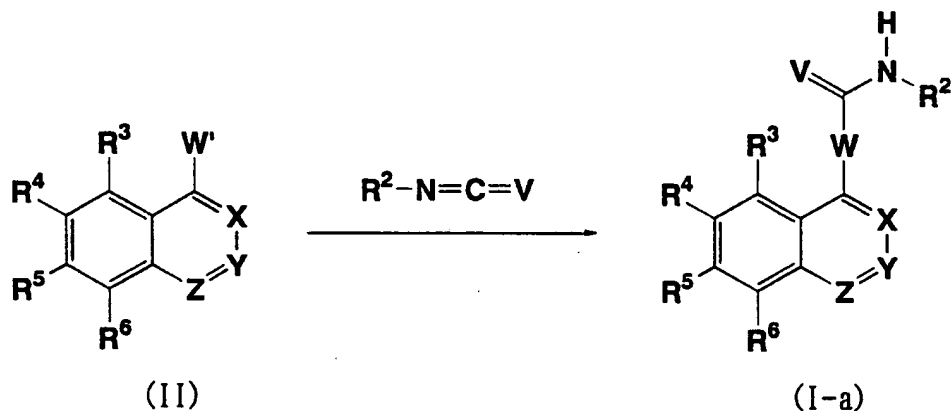
化合物（I）の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、薬理学的に許容され

る金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

製造法 1

化合物（I）において、 R^1 が水素原子である化合物（I-a）は、次の反応工程に従い製造することができる。

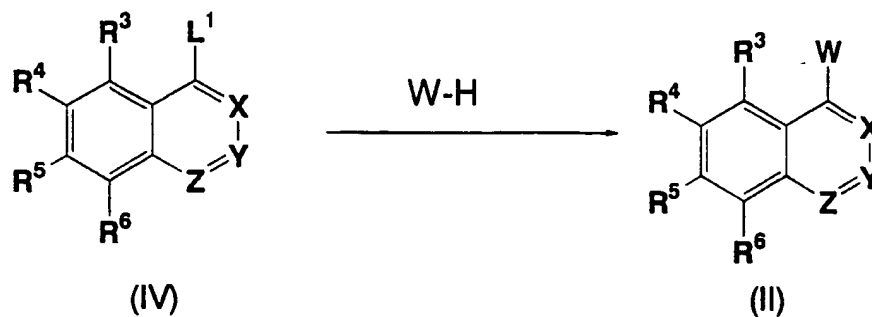


（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、Z、VおよびWは前記と同意義を表し、W' は環状の炭素が非置換アルキル基で置換してもよい1-ピペラジニルまたは1-ホモピペラジニルを表す）

化合物（I-a）は、化合物（II）と公知の方法によって得られるイソシアネート（ $R^2\text{NCO}$ ）〔例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations), S. R. サンドラー(Sandler) 著, 1巻, 305頁, アカデミック・プレス・インコーポレイテッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1968年)、シンセ

ティック・オーガニック・ケミストリー(Synthetic Organic Chemistry), R. B. ワーグナー(Wagner)ら著, 第3編, 640頁, ジョン・ワイリー(John Wiley) (1961年)等] またはイソチオシアネート ($R^2\text{NCS}$) [例えば, オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations), S. R. サンドラー(Sandler) 著, 1巻, 312頁, アカデミック・プレス・インコーポレイテッド(Academic Press Inc.) (New York and London) (1968年), シンセティック・オーガニック・ケミストリー(Synthetic Organic Chemistry), R. B. ワーグナー(Wagner)ら著, 第3編, 829頁, ジョン・ワイリー(John Wiley) (1961年)等] とを, 必要により例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等の塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、 -20°C 〜用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分〜48時間反応させることにより得ることができる。

なお、原料化合物(II)は、南アフリカ特許67 06512(1968)、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Ind. J. Chem.), 26B, 550-555 (1987)等に記載されている方法、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができ、また、次式によっても得ることができる。



(式中、 L^1 は脱離基を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 W 、 X 、 Y 、 Z は前記と同意義を表す)

L^1 の定義における脱離基はハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ等を表し、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシは前記と同意義を表す。

化合物(II)は、化合物(IV)と化合物 $W-H$ とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

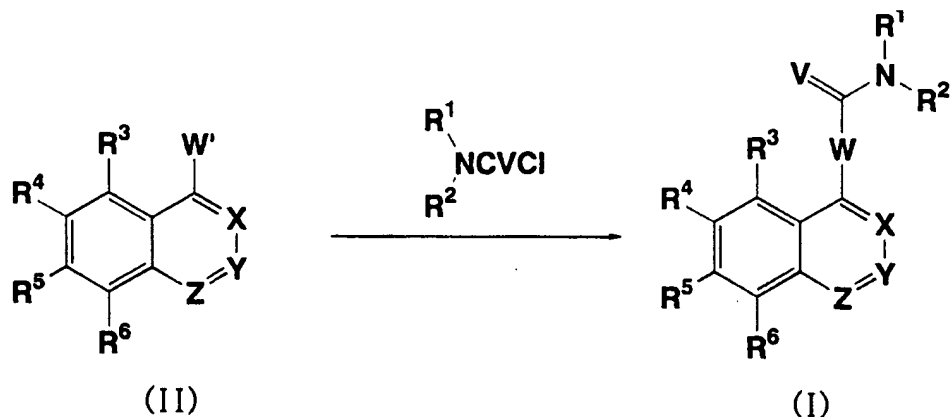
上記製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、反応点以外を保護した $W-H$ を用いて反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、例えばエトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等の、ブ

ロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. /) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) 等に記載されている保護基をあげることができる。保護基の導入および脱離方法は、有機合成化学で常用される方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) 参照] 等に記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

なお、原料化合物 (I V) は、市販の化合物であるか、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー (J. Chem. Soc.), 890-899 (1947)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー (J. Chem. Soc.), 561-572 (1962)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー (J. Chem. Soc.), B, 449-454 (1967)、ジャーナル・オブ・インディアン・ケミカル・ソサエティー (J. Indian Chem. Soc.), 36, 787-791 (1959)、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 17, 1571-1575 (1952)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 14, 1060-1066 (1971)、フランス特許 1 3 8 8 7 5 6 (1965)、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 68, 1204-1208, (1946)、特開昭 6 0 - 1 2 0 8 7 2、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 39, 918-928 (1996)、南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1968) 等に記載されている方法、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 2

化合物 (I) は、次の反応工程に従い製造することができる。

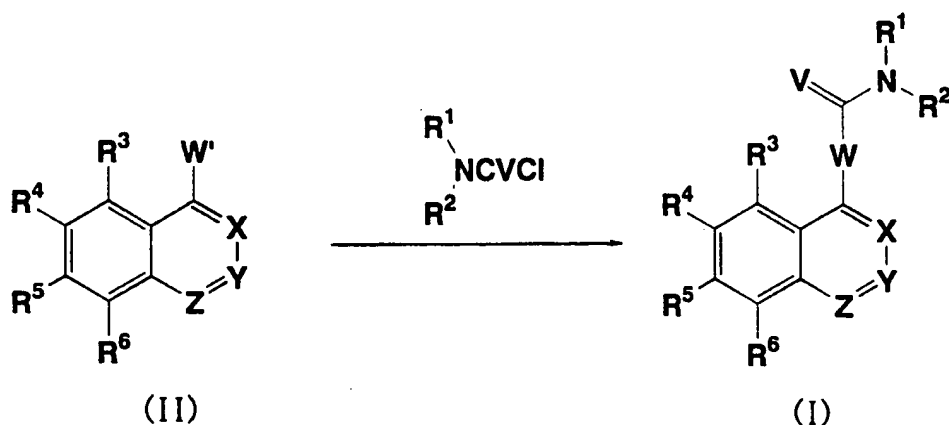


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 W および W' は前記と同意義を表す)

化合物(I)は、化合物(II)と公知の方法〔例えば、バイルシュタイン(Beilstein), 4, 73 (1922)、バイルシュタイン(Beilstein), 4, 75 (1922)、ベリヒテ・デア・ドイチェン・ケミッシェン・ゲゼルシャフト(Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft), 12, 1163 (1879)、ベリヒテ・デア・ドイチェン・ケミッシェン・ゲゼルシャフト(Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft), 26, 1681 (1893)等〕によって得られるカルバモイルクロライドまたはチオカルバモイルクロライドとを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、 -20°C ～用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分～48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

製造法3

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 L^2 は脱離基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 W および W' は前記と同意義を表す)

L^2 の定義における脱離基は低級アルコキシ、低級アルキルチオ、4-ニトロフェニルオキシ等を表し、低級アルコキシおよび低級アルキルチオは前記と同意義を表す。

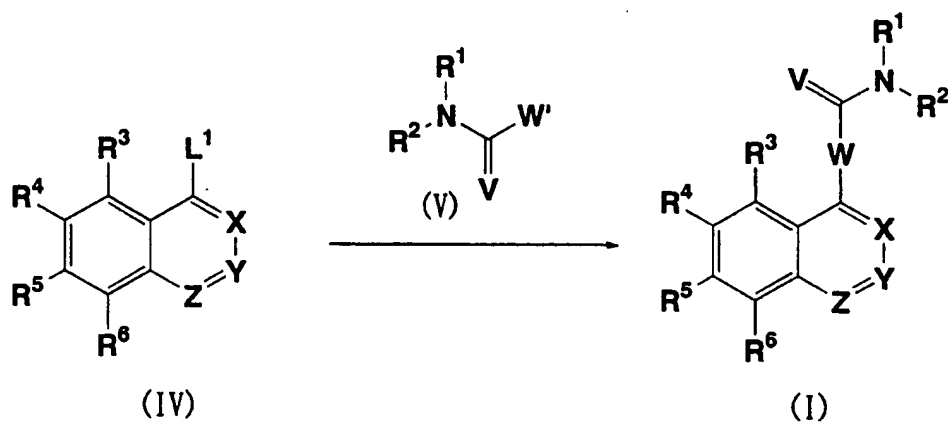
化合物(I)は、化合物(II)と化合物(III)とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温〜用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分〜48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

なお、原料化合物(III)は、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations), S. R. サンドラー(Sandler)ら著, 2巻, 223頁, アカデミック・プレス・インコーポレイ

テッド (Academic Press Inc.) (New York and London) (1971年) 等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法 4

化合物 (I) は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 L^1 は脱離基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 W および W' は前記と同意義を表す)

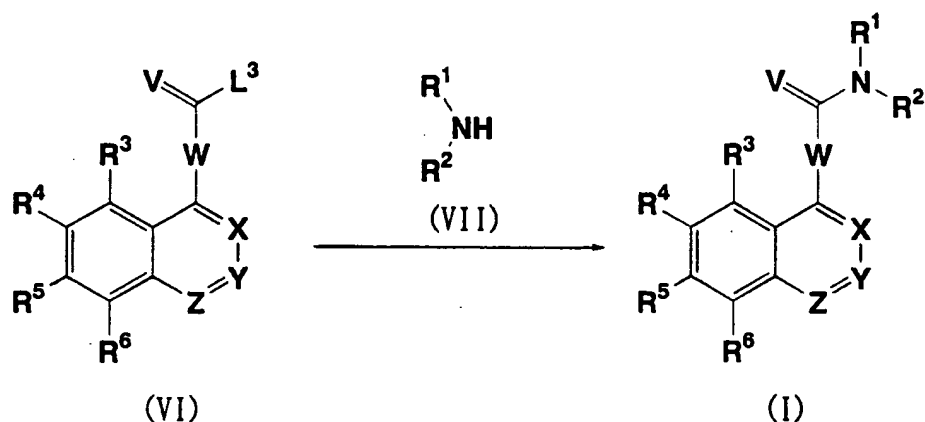
L^1 の定義における脱離基は前記と同意義を表し、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルオキシおよび低級アルキルスルホニルは前記と同意義を表す。

化合物 (I) は、化合物 (IV) と化合物 (V) とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温〜用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分〜48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

なお、原料化合物(V)は、特開昭60-120872等に記載されている方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

製造法5

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 L^3 は脱離基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 V 、 W 、 X 、 Y および Z は前記と同意義を表す)

L^3 の定義における脱離基はハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、4-ニトロフェニルオキシ等を表し、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級アルキルチオは前記と同意義を表す。

化合物(I)は、化合物(VI)と化合物(VII)とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒中、室温〜用いた溶媒の沸点の間の温度で、10分〜48時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられ

る。

なお、原料化合物(VI)は、南アフリカ特許67 06512(1968)、米国特許3723434(1973)等に記載されている方法、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

上記製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)参照]等を用いることにより目的化合物を得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(Larock)著(1989年)等]によっても行うことができ、化合物(I)の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体(I)へ導くことができるものもある。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

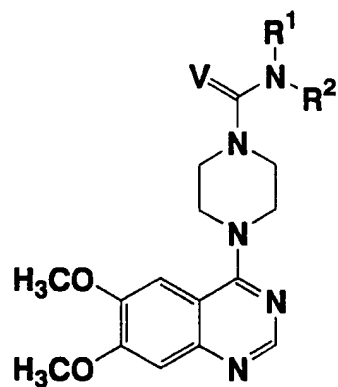
化合物(I)の中には、互変異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

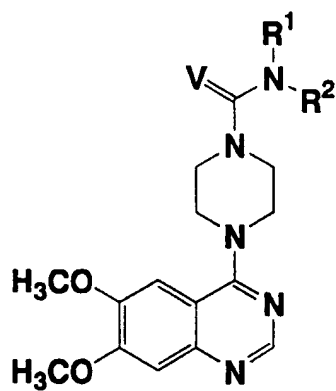
上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。

第1表-1



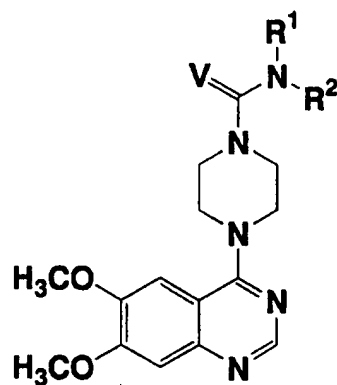
化合物番号	V	R ¹	R ²
1	O	H	
2	S	H	
3	O	H	
4	O	H	
5	O	H	
6	S	H	
7	S	H	
8	O	H	

第1表-2



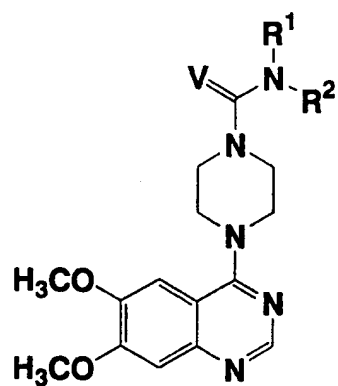
化合物番号	V	R ¹	R ²
9	S	H	
10	S	H	
11	S	H	
12	O	H	
13	O	H	

第1表-3



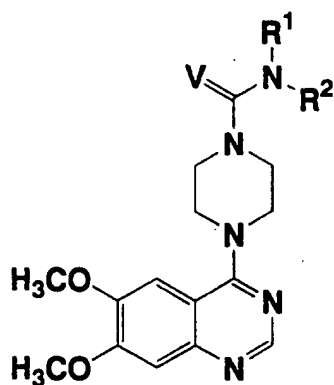
化合物番号	V	R ¹	R ²
14	O	H	
15	S	H	
16	S	H	
17	O	H	
18	O	H	
19	O	H	
20	O	H	
21	S	H	
22	S	H	

第1表-4



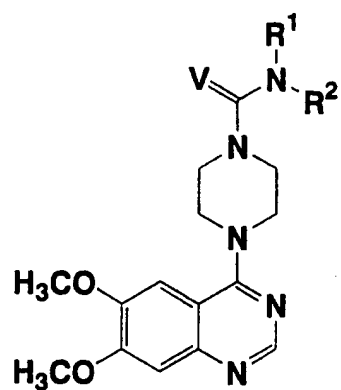
化合物番号	V	R ¹	R ²
23	O	H	
24	S	H	
25	S	H	
26	O	H	
27	S	H	
28	O	H	
29	O	H	

第1表-5



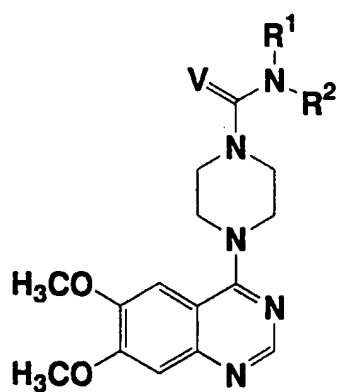
化合物番号	V	R ¹	R ²
30	O	H	
31	O	H	
32	O	H	
33	O	H	
34	O	H	
35	O	H	
36	O	H	

第1表-6



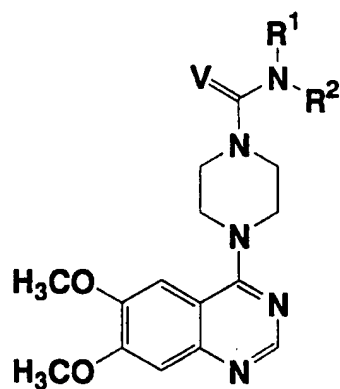
化合物番号	V	R ¹	R ²
37	S	H	
38	O	H	
39	O	H	
40	O	H	
41	S	H	
42	S	H	
43	O	H	

第1表-7



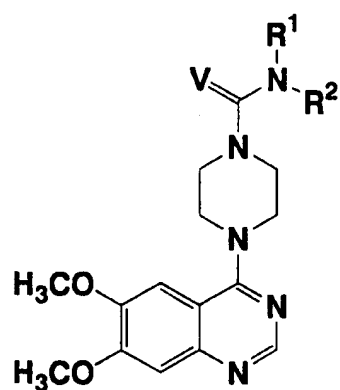
化合物番号	V	R ¹	R ²
44	O	H	
45	O	H	
46	O	H	
47	S	H	
48	O	H	
49	O	H	
50	O	H	

第1表-8



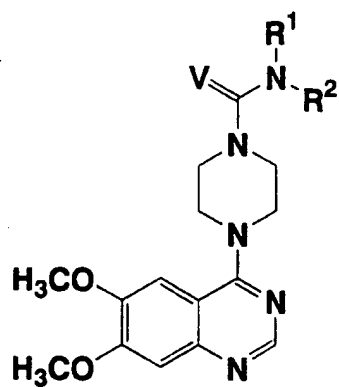
化合物番号	V	R ¹	R ²
51	O	H	
52	O	H	
53	O	H	
54	O	H	
55	O	H	

第1表-9



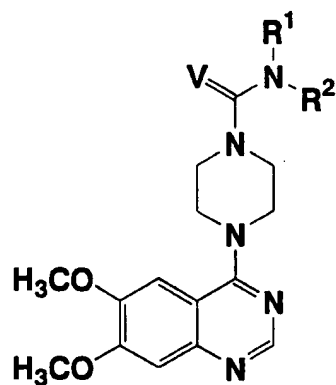
化合物番号	V	R ¹	R ²
56	O	H	
57	O	H	
58	O	H	
59	O	H	
60	O	H	
61	S	H	
62	S	H	
63	S	H	

第1表-10



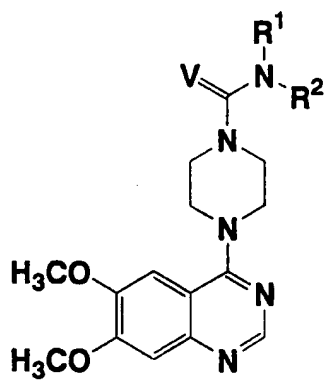
化合物番号	V	R ¹	R ²
64	O	H	
65	O	H	
66	S	H	
67	S	H	
68	S	H	
69	O	H	
70	S	H	

第1表-11



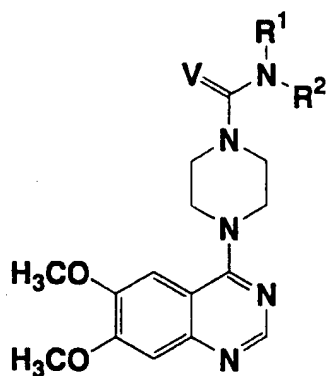
化合物番号	V	R ¹	R ²
71	S	H	
72	S	H	
73	S	H	
74	S	H	
75	O	H	
76	O	H	
77	O	H	

第1表-12



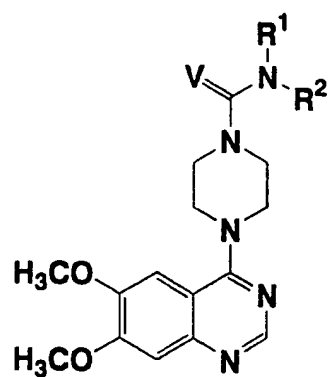
化合物番号	V	R ¹	R ²
78	S	H	
79	S	H	
80	S	H	
81	O	H	
82	O	H	
83	O	H	
84	O	H	

第1表-13



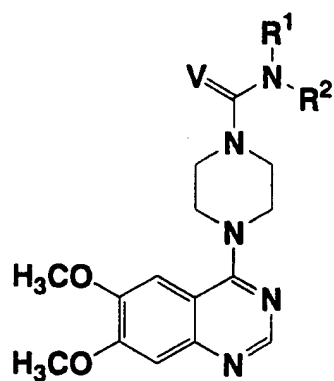
化合物番号	V	R ¹	R ²
85	S	H	
86	O	H	
87	O	H	
88	S	H	
89	O	H	
90	O	H	
91	O	H	

第1表-14



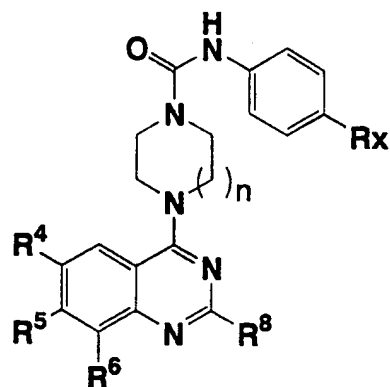
化合物番号	V	R ¹	R ²
92	S	H	
93	S	H	
94	S	H	
95	S	H	
96	O	H	
97	S	H	
98	S	H	
99	S	H	

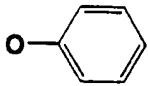
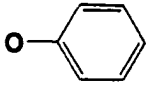
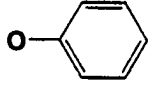
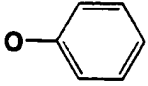
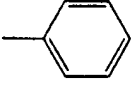
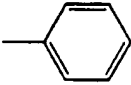
第1表-15



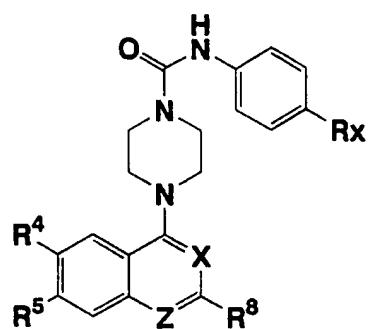
化合物番号	V	R ¹	R ²
100	O	H	
101	O	H	
102	O	H	
116	O		
117	O	H	
118	O	H	
119	O	H	
120	O	H	

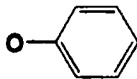
第1表-16



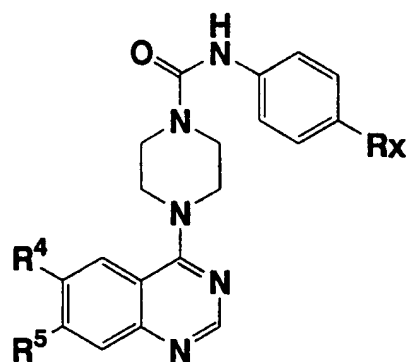
化合物番号	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁸	n	R _x
103	H	H	H	H	1	NO ₂
104	H	H	H	H	1	
105	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	H	1	NO ₂
106	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	H	1	
107	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	1	NO ₂
108	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	1	
109	NO ₂	NHC ₂ H ₅	H	H	1	
110	H	H	H		1	NO ₂
111	OCH ₃	OCH ₃	H		1	NO ₂
112	OCH ₃	OCH ₃	H	H	2	NO ₂

第1表- 17



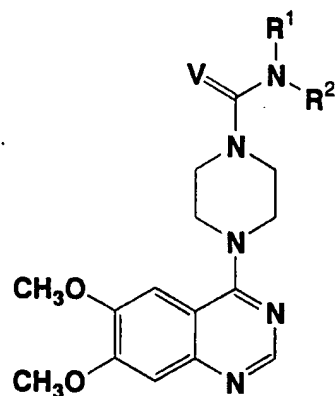
化合物番号	Z	X	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R _x
113	CH	N	OCH ₃	OCH ₃	H	NO ₂
114	CH	N	OCH ₃	OCH ₃	Cl	NO ₂
115	N	CH	H	Cl	H	

第1表-18



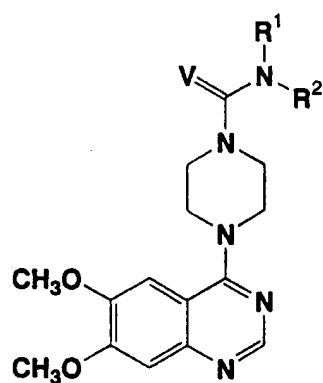
化合物番号	R ⁴	R ⁵	R _x
121			
122			
123			
124			

第1表-19



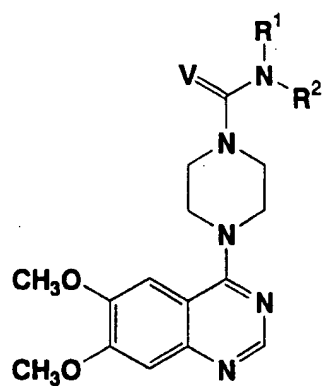
化合物番号	V	R ¹	R ²
125	S	H	
126	S	H	
127	O	H	
128	O	H	
129	S	H	
130	S	H	
131	O	H	
132	S	H	

第1表-20



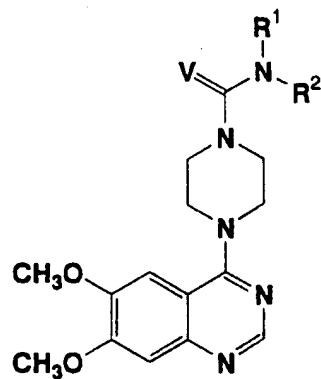
化合物番号	V	R ¹	R ²
133	S	H	
134	S	H	
135	S	H	
136	S	H	
137	O	CH ₃	

第1表-21



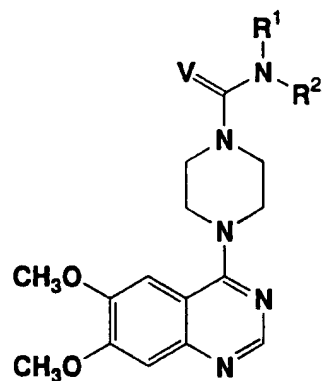
化合物番号	V	R ¹	R ²
138	S	H	
139	S	H	
140	O	H	
141	S	H	
142	S	H	
143	S	H	

第1表- 2 2



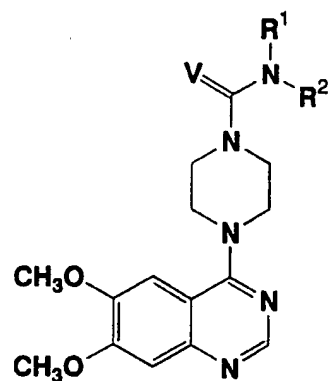
化合物番号	V	R ¹	R ²
144	O	H	
145	S	H	
146	S	H	
147	S	H	
148	O	H	
149	S	H	
150	O	H	
151	S	H	

第1表-23



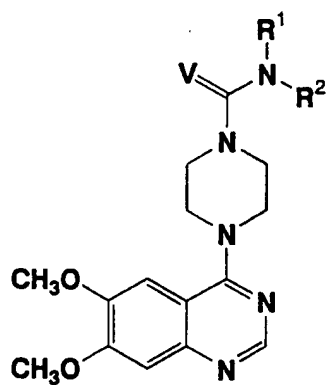
化合物番号	V	R ¹	R ²
152	S	H	
153	O	H	
154	S	H	
155	O	H	
156	O	H	
157	S	H	
158	O	H	
159	S	H	

第1表-24



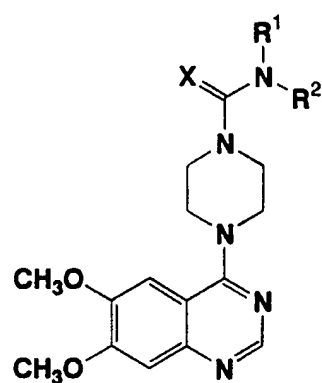
化合物番号	V	R ¹	R ²
160	O	H	
161	S	H	
162	O	H	
163	S	H	
164	O	H	
165	O	H	
166	S	H	
167	O	H	
168	S	H	




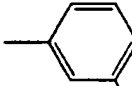
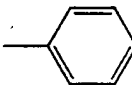
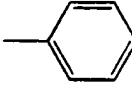


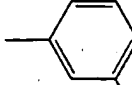
第1表-25



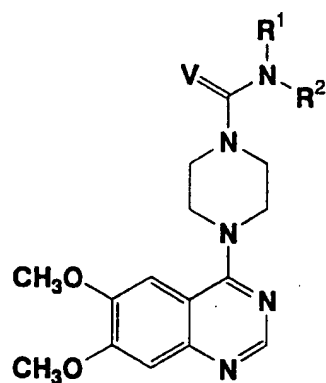
化合物番号	V	R ¹	R ²
169	S	H	
170	S	H	
171	S	H	
172	O	H	
173	S	H	
174	S	H	
175	S	H	
176	S	H	
177	S	H	

第1表-26



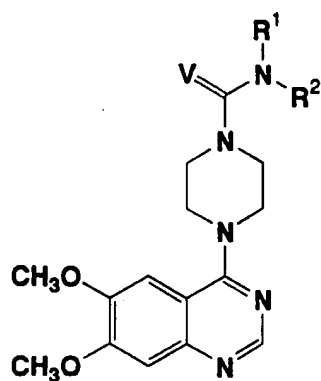
化合物番号	V	R^1	R^2
178	O	H	$-\text{CH}_2-$  $-\text{Cl}$
179	S	H	$-\text{C}(=\text{O})-$  $-\text{Cl}$
180	S	H	$-(\text{CH}_2)_2-$  $-\text{Cl}$
181	S	H	 $-\text{Br}$
182	S	H	 $-\text{Br}$
183	O	CH_3	 $-\text{Br}$
184	O	H	$-\text{CH}_2-$  $-\text{Br}$
185	S	H	$-\text{CH}_2-$  $-\text{Br}$
186	O	H	 $-\text{I}$

第1表-27



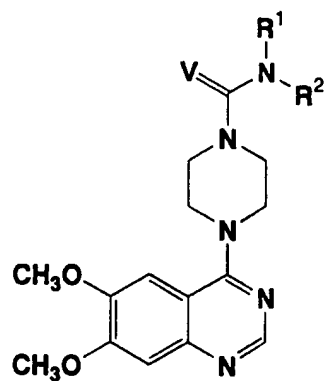
化合物番号	V	R ¹	R ²
187	O	H	
188	O	H	
189	S	H	
190	S	H	
191	S	H	
192	O	H	
193	O	H	

第1表-28



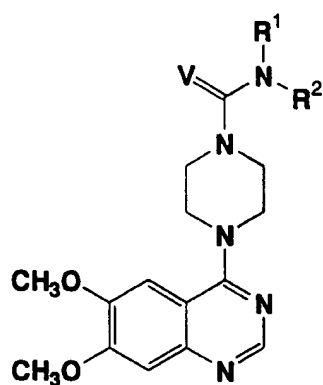
化合物番号	V	R ¹	R ²
194	S	H	
195	S	H	
196	S	H	
197	S	H	
198	O	H	
199	S	H	
200	O	H	
201	O	H	
202	O	H	

第1表-29



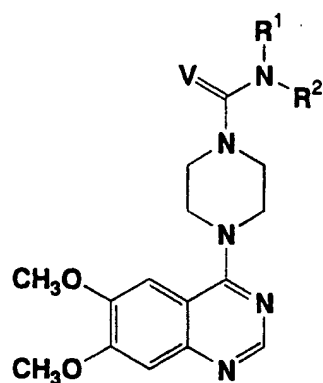
化合物番号	V	R ¹	R ²
203	O	H	
204	S	H	
205	S	H	
206	S	H	
207	S	H	
208	S	H	
209	S	H	

第1表-30



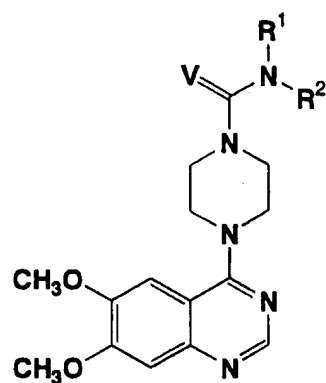
化合物番号	V	R^1	R^2
210	O	H	
211	O	H	
212	O	H	
213	O	H	
214	O	H	

第1表- 3 1



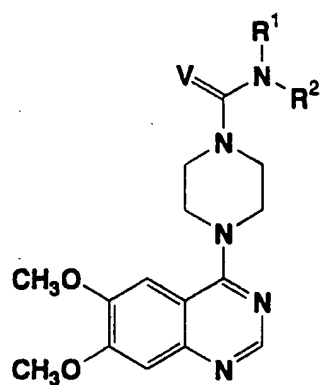
化合物番号	V	R ¹	R ²
215	O	H	
216	O	H	
217	O	H	
218	S	H	
219	O	H	
220	S	H	
221	O	H	
222	O	H	

第1表-32



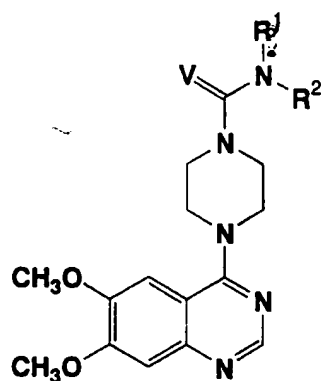
化合物番号	V	R ¹	R ²
223	O	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
224	S	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
225	O	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
226	S	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
227	O	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
228	S	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_3)_3$
229	O	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$
230	S	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}_3$

第1表-33



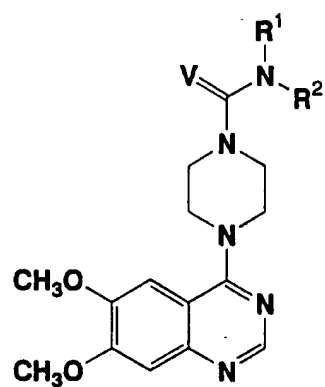
化合物番号	V	R ¹	R ²
231	S	H	$-\text{CH}_2-$
232	S	H	$-\text{C}(=\text{O})-$
233	O	H	
234	O	H	
235	S	H	
236	O	H	
237	O	H	

第1表-34



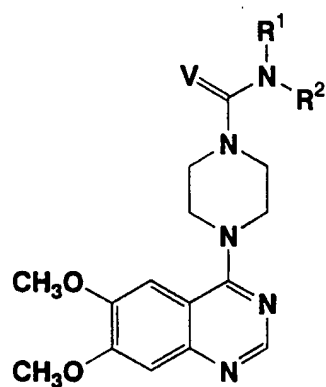
化合物番号	V	R ¹	R ²
238	S	H	
239	O	H	
240	S	H	
241	S	H	
242	S	H	
243	O	H	
244	S	H	
245	O	H	

第1表-35



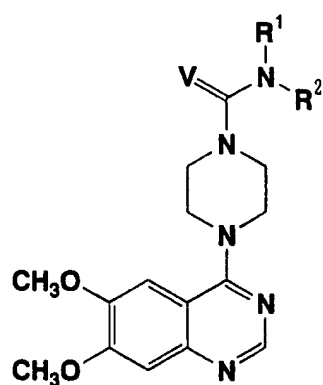
化合物番号	V	R ¹	R ²
246	S	H	
247	O	H	
248	O	H	
249	S	H	
250	O	H	
251	O	H	
252	S	H	
253	S	H	

第1表-36



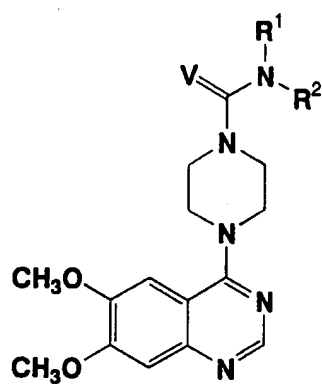
化合物番号	V	R ¹	R ²
254	S	H	
255	O	H	
256	O	H	
257	O	H	
258	O	H	
259	O	H	
260	S	H	
261	S	H	

第1表-37



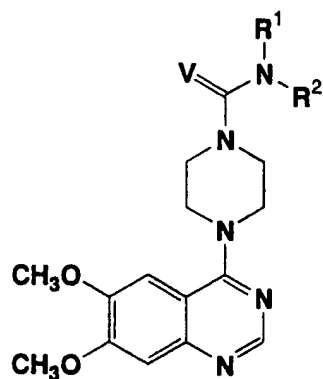
化合物番号	V	R ¹	R ²
262	S	H	
263	O	H	
264	S	H	
265	O	H	
266	O	H	
267	O	H	
268	S	H	
269	O	H	
270	S	H	

第1表-38



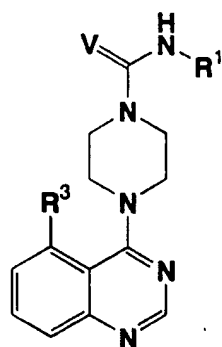
化合物番号	V	R ¹	R ²
271	O	H	
272	O	H	
273	O	H	
274	O	H	
275	O	H	
276	S	H	
277	S	H	

第1表-39



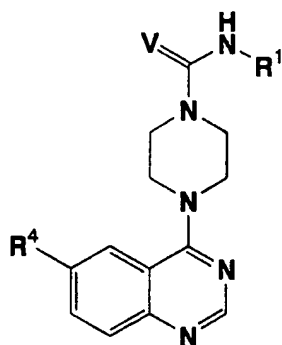
化合物番号	V	R ¹	R ²
278	O	H	
279	S	H	
280	O	H	
281	S	H	
282	S	H	
283	O	H	
284	S	H	

第1表-40



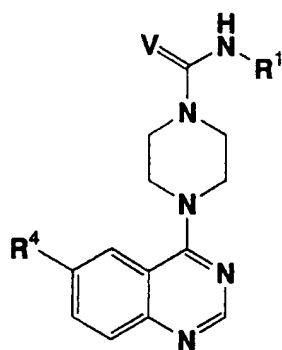
化合物番号	R ³	V	R ¹
285	H	S	
286	H	S	
287	CH ₃	O	
288	CH ₃	S	
289	Cl	O	
290	Cl	S	
291	Cl	S	

第1表-41



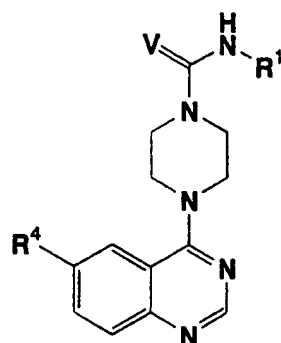
化合物番号	R ⁴	V	R ¹
292	CH ₃	O	
293	CH ₃	O	
294	CH ₃	S	
295	CH ₃	S	
296	F	O	
297	F	O	
298	F	O	
299	F	S	

第1表-42



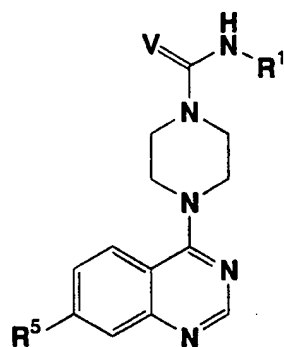
化合物番号	R ⁴	V	R ¹
300	Cl	O	
301	Cl	O	
302	Cl	O	
303	Br	O	
304	I	O	
305	I	O	
306	I	O	

第1表- 4 3



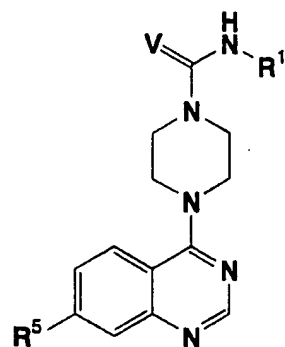
化合物番号	R ⁴	V	R ¹
307	OCH ₃	O	
308	OCH ₃	O	
309	OCH ₃	S	
310	OCH ₃	S	
311	NO ₂	O	

第1表-44



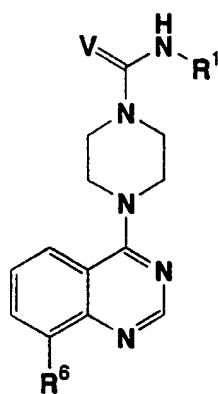
化合物番号	R ⁵	V	R ¹
312	CH ₃	O	
313	CH ₃	O	
314	CH ₃	S	
315	CH ₃	S	
316	Cl	O	
317	Cl	S	
318	OCH(CH ₃) ₂	O	
319	OCH(CH ₃) ₂	O	
320	OCH(CH ₃) ₂	S	

第1表-45



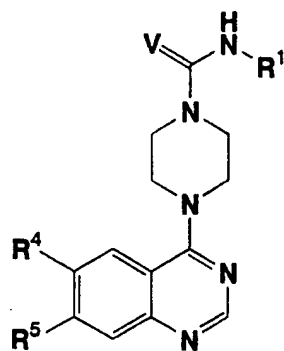
化合物番号	R ⁵	V	R ¹
321	NH ₂	O	
322	NO ₂	O	
323	COOCH ₃	O	
324	COOH	O	

第1表-46



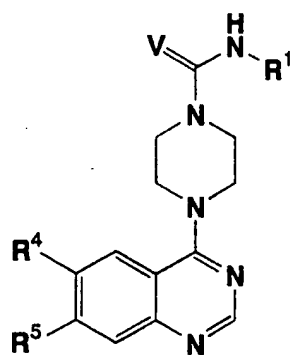
化合物番号	R ⁶	V	R ¹
325	Cl	O	
326	OCH ₃	O	
327	OCH ₃	O	
328	OCH ₃	O	

第1表-47



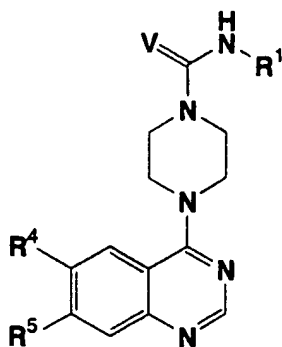
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
329	F	F	O	
330	F	F	S	
331	F	F	S	
332	F	OC ₂ H ₅	O	
333	OCH ₃	CH ₃	O	
334	OCH ₃	CH ₃	O	
335	OCH ₃	OC ₂ H ₅	O	
336	OCH ₃	OC ₂ H ₅	O	
337	OCH ₃	OC ₂ H ₅	S	

第1表-48



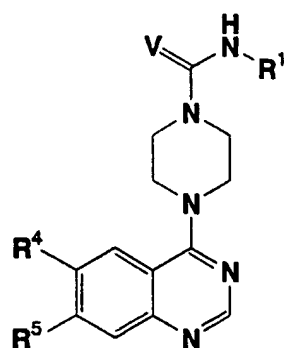
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
338	OCH ₃	OC ₂ H ₅	S	
339	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	O	
340	OCH ₃	CH ₃	S	
341	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	S	
342	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	S	
343	OCH ₃	CH ₃	S	
344	OCH ₃	OH	O	
345	OCH ₃	OCH ₂ -	O	

第1表-49



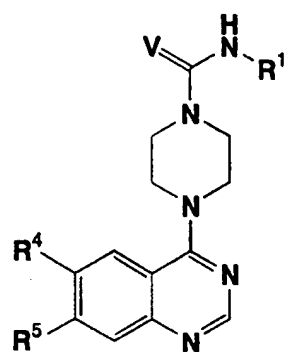
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
346	OC ₂ H ₅	OCH ₃	O	
347	OC ₂ H ₅	OCH ₃	O	
348	OC ₂ H ₅	OCH ₃	S	
349	OC ₂ H ₅	OCH ₃	S	
350	OSO ₂ CH ₃	OCH ₃	O	
351	OSO ₂ CH ₃	OCH ₃	S	
352	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	O	
353	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	S	
354	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	S	

第1表-50



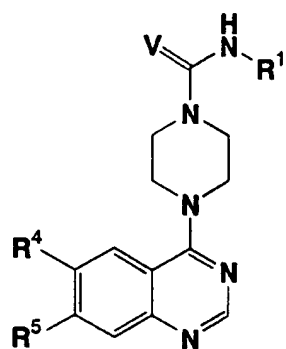
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
355			O	
356	NH ₂	Cl	O	
357	NO ₂	Cl	O	
358	NO ₂	Cl	S	
359	NO ₂	NH ₂	O	
360		H	O	
361	NO ₂	NHC ₂ H ₅	S	
362	NO ₂		O	

第1表-51



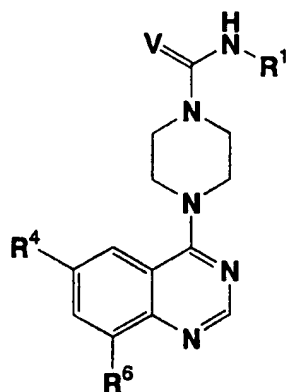
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
363			O	
364			O	
365			S	
366			S	
367			O	
368			O	
369			O	
370			S	
371			S	

第1表-52



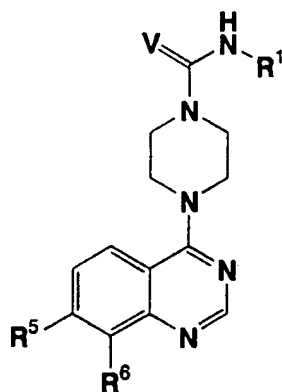
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
372			O	
373			O	
374			S	
375			S	

第1表-53



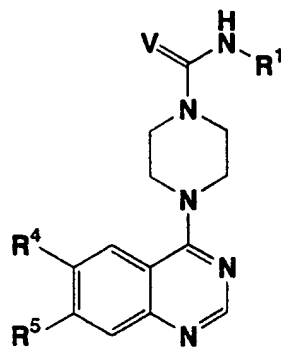
化合物番号	R ⁴	R ⁶	V	R ¹
376	Cl	Cl	O	
377	Cl	Cl	O	
378	Cl	Cl	O	
379	I	I	O	
380	I	I	O	
381	OCH ₃	OCH ₃	O	
382	OCH ₃	OCH ₃	S	

第1表-54



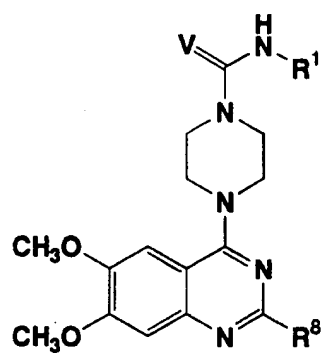
化合物番号	R^5	R^6	V	R^1
383	OCH_3	OCH_3	O	
384	OCH_3	OCH_3	S	
385	OCH_3	OCH_3	S	

第1表-55



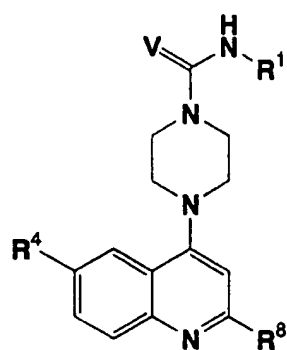
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
386			O	
387			O	
388			S	
389			O	
390			O	

第1表-56



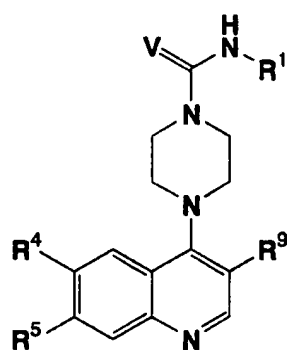
化合物番号	R ⁸	V	R ¹
391	CH ₃	O	
392	Cl	O	
393		O	

第1表-57



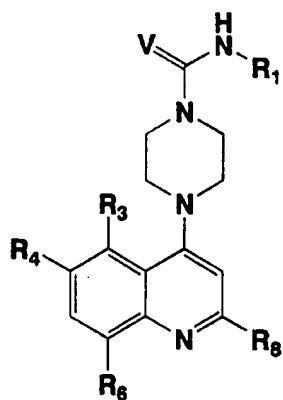
化合物番号	R ⁴	R ⁸	V	R ¹
394	H	H	O	
395	H	H	S	
396	H	H	S	
397	H	CF ₃	O	
398	CF ₃	H	S	
399	Cl	H	O	
400	Cl	H	S	
401	Cl	H	S	
402	Cl	H	S	
403	OCF ₃	H	S	

第1表-58



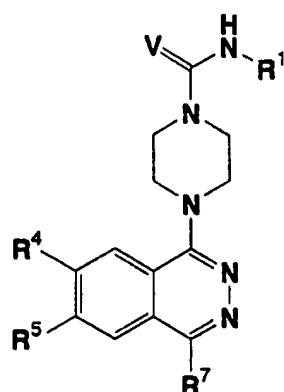
化合物番号	R ⁴	R ⁵	R ⁹	V	R ¹
404	H	CF ₃	H	O	
405	H	Cl	H	S	
406	H	Cl	H	S	
407	OCH ₃	OCH ₃	H	O	
408	OCH ₃	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	O	
409	OCH ₃	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	S	
410	OCH ₃	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	S	

第1表- 59



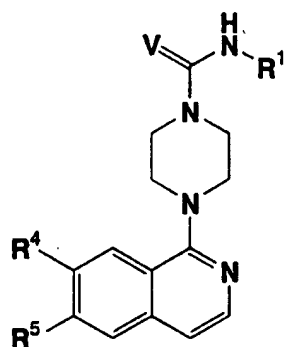
化合物番号	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁸	V	R ¹
411	H	H	CF ₃	H	O	
412	H	H	Cl	H	O	
413	NO ₂	CH ₃	H	CF ₃	O	

第1表-60



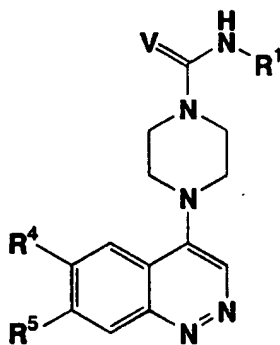
化合物番号	R ⁴	R ⁵	R ⁷	V	R ¹
414	H	H	H	O	
415	H	H	H	O	
416	H	H	Cl	O	
417	H	H	Cl	O	
418	H	H		O	
419			H	O	
420			H	O	
421			Cl	O	

第1表-61



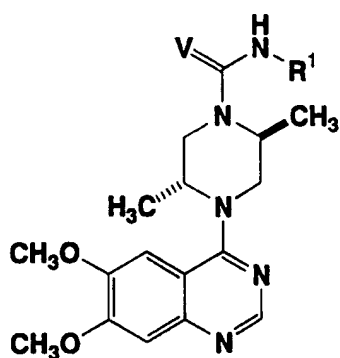
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
422	H	H	O	
423	OCH ₃	OCH ₃	O	
424	OCH ₃	OCH ₃	S	
425	OCH ₃	OCH ₃	S	

第1表-62



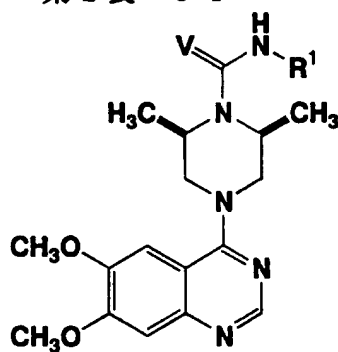
化合物番号	R ⁴	R ⁵	V	R ¹
426	OCH ₃	OCH ₃	O	
427	OCH ₃	OCH ₃	S	

第1表-63



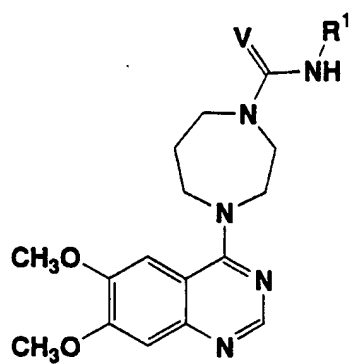
化合物番号	V	R ¹
428	O	
429	O	
430	S	
431	S	

第1表-64



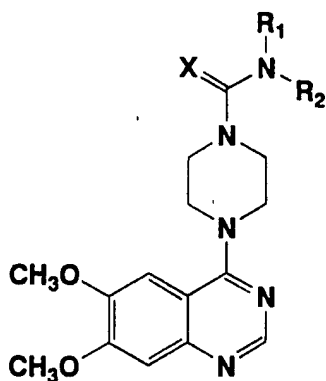
化合物番号	V	R ¹
432	O	
433	S	
434	S	

第1表-65



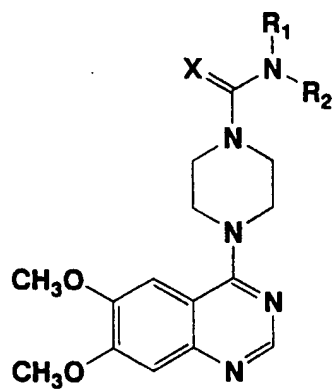
化合物番号	V	R ¹
435	O	
436	S	
437	S	

第1表-66



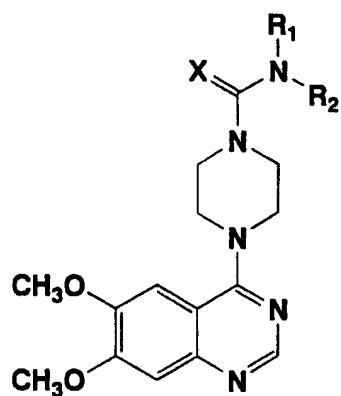
化合物番号	X	R ₁	R ₂
438	S	H	$-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$
439	S	H	
440	O	H	$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$
441	O	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
442	O	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{CH}_3$
443	O	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$
444	O	H	

第1表-67



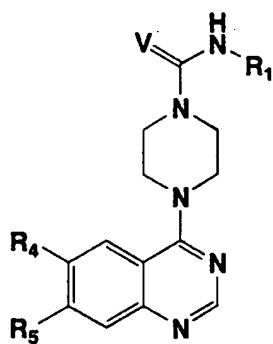
化合物番号	X	R ₁	R ₂
445	S	H	
446	S	H	
447	S	H	
448	S	CH ₃	
449	S	H	
450	S	H	
451	S	H	
452	S	H	

第1表-68



化合物番号	X	R ₁	R ₂
453	S	H	
454	S	H	
455	S	H	
456	S	H	
457	O	H	
458	O	H	
459	O	H	

第1表-69



化合物番号	R ₄	R ₅	V	R ₁
460	OCH ₃	CH ₃	S	
461	NH ₂	NHC ₂ H ₅	S	
462		NHC ₂ H ₅	S	
463		NHC ₂ H ₅	S	
464		NHC ₂ H ₅	S	
465		NHC ₂ H ₅	S	
466	OCH ₃	OCH ₃	S	-CH ₂ CH ₂ Cl

次に、本発明化合物の薬理作用について試験例で具体的に説明する。

試験例 1 PDGF受容体リン酸化阻害試験

本試験は、文献[ダーシュンら(Dah-Shuhn et al.), ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.), 266, 413-418 (1991)] 記載の方法に準じて行った。なお、実験には、ヒト β -PDGF 受容体cDNAを導入し発現させたチャイニーズハムスター卵細胞(CHO; Chinese hamster ovary cell)を用いた。試験結果は、PDGF受容体リン酸化を50%阻害する濃度(IC₅₀)で表した。

結果を第2表に示す。

第2表-1

PDGF受容体リン酸化阻害	
IC ₅₀ (μM)	
化合物 9	0.67
化合物 19	0.11
化合物 45	0.16
化合物 54	0.71
化合物 60	0.05
化合物 71	0.94
化合物 77	0.26
化合物 78	0.58
化合物 79	0.12
化合物 98	0.22
化合物 104	0.34
化合物 105	0.44
化合物 109	0.41
化合物 115	0.36
化合物 121	0.12
化合物 124	0.28
化合物 125	0.05
化合物 135	0.46
化合物 177	0.77
化合物 178	0.41
化合物 180	1.00
化合物 203	1.39
化合物 208	0.03

第2表-2

PDGF受容体リン酸化阻害	
IC ₅₀ (μM)	
化合物 2 2 8	0.29
化合物 2 2 9	0.31
化合物 2 3 9	0.21
化合物 2 4 0	0.50
化合物 2 4 1	0.40
化合物 2 5 4	0.46
化合物 2 5 5	0.66
化合物 2 8 3	1.40
化合物 2 9 2	0.76
化合物 2 9 7	0.33
化合物 3 1 2	0.26
化合物 3 3 5	0.21
化合物 3 3 9	0.64
化合物 3 4 6	0.28
化合物 3 5 0	0.23
化合物 3 5 7	0.19
化合物 3 6 6	1.47
化合物 3 6 7	0.20
化合物 3 9 4	0.19
化合物 4 0 8	0.21
化合物 4 1 4	0.93
化合物 4 2 6	1.12
化合物 4 3 3	0.38
化合物 4 3 5	0.66

試験例 2 平滑筋細胞増殖抑制試験

ブタ大動脈から血管平滑筋細胞を外植法によって単離し、使用した。10% のウシ胎児血清[FBS; ハイクロン(Hyclone)社] を含有したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM; 日水) を培養培地として、単離した血管平滑筋細胞を96穴プレートで8000細胞/ウエル(cells/well)の密度で4日間培養した。さらに0.1%FBS 含有DMEM培地で3日間培養し、細胞を増殖静止期に同調させた。

各ウエル毎に、0.1%FBS 含有DMEM培地に各種濃度の試験サンプルを添加し、PDGF-BB[シグマ(SIGMA) 社; 最終濃度: 20ng/ml]によって細胞増殖を惹起させた。3日間培養後の細胞増殖度を、XTT 法[ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ(J. Immunol. Methods), 142, 257-265 (1991)]による細胞増殖アッセイキット[ベーリンガー・マンハイム(Boehringer Mannheim) 社]を用いて測定し、細胞の増殖スコアを、次式に従って算出した。

$$\text{増殖スコア} = 100 \times \{ 1 - (M - P_0) / (P_{100} - P_0) \}$$

P100 : PDGF-BB 刺激した場合のXTT 試薬による吸光度

P0 : PDGF-BB 刺激しなかった場合のXTT 試薬による吸光度

M : サンプル添加してPDGF-BB 刺激した場合のXTT 試薬による吸光度

試験結果は、細胞の増殖を50%阻害する濃度(IC₅₀)で表した。

結果を第3表に示す。

第3表

平滑筋細胞増殖抑制	
IC ₅₀ (μM)	
化合物 19	0.18
化合物 45	0.08
化合物 60	0.03
化合物 77	0.10
化合物 78	0.74
化合物 79	0.14

試験例3 血管内膜肥厚抑制試験

SD系雄性ラット（体重：375-445g、チャールスリバー、golden standard）をペントバルビタールナトリウム（50mg/kg, i. p）で麻酔後、頸部を正中切開し、左外頸動脈よりバルーンカテーテル〔2F、エドワーズ・ラボラトリーズ（Edwards Laboratories）社〕を逆行性に挿入した。上記の操作を7回行った後、カテーテルを抜き、左外頸動脈を結紮し、傷口を縫合した。試験化合物は、腹腔内投与の場合は0.5% Tween80／食塩水に20mg/mlとなるように懸濁し、経口投与の場合は0.5%メチルセルロース400に6mg/mlとなるように懸濁し、バルーン傷害前日より15日間、腹腔内投与の場合は一日一回、経口投与の場合は一日一回または二回投与した。バルーン傷害14日目に動物を屠殺し、左頸動脈を摘出した。組織をホルマリン固定し、パラフィンに包埋後、薄切し、エラスチカ・ワンギーソン染色を行った。血管組織の横断面の面積（内膜、中膜）を画像解析装置〔Luzex・F、ニレコ（NIRECO）社〕により測定し、内膜／中膜の面積比（I/M）を血管内膜の肥厚度とした。各化合物の投与方法および結果を第4表に示す。

第 4 表

	一回投与量	使用動物数	I / M 比	有意差
溶媒投与群		9	1.22 ± 0.10	
化合物 77	100mg/kg	9	0.88 ± 0.09	P<0.05
溶媒投与群		8	1.00 ± 0.11	
化合物 98 の 2 塩酸塩	30mg/kg	10	0.69 ± 0.08	P<0.05
溶媒投与群		9	0.95 ± 0.07	
化合物 208	30mg/kg	10	0.61 ± 0.07	P<0.005
溶媒投与群		9	1.29 ± 0.04	
化合物 239	30mg/kg	10	0.93 ± 0.05	P<0.00005

投与方法	
化合物 77	一日一回経口投与
化合物 98 の 2 塩酸塩	一日一回腹腔内投与
化合物 208	一日二回経口投与
化合物 239	一日二回経口投与

以上の結果、本発明化合物の投与により有意(p<0.05, Student's t-test)に血管内膜肥厚が抑制された。

試験例 4 ラット・アジュバント関節炎モデルでの評価

アジュバント関節炎は、マイコバクテリウム・ブチリカム死菌（ディフコ社）をメノウ乳鉢で粉碎後、最終濃度 6.6 mg/mL となるように流動パラフィンに懸濁して高圧蒸気滅菌した後、6 匹/群のルイス系雌性ラット（8 週齢）（日本チャールスリバー社）の右後肢裏皮下に 100 mL 注射して惹起させた。被験化合物は 0.5% メチルセルロース溶液に最終濃度 3 mg/mL となるように懸濁し、関節炎惹起直前から一週間に 5 日、1 日 1 回体重 100 g あたり 100 mL 経口投与した。また対照群には 0.5% メチルセルロース溶液を投与した。さらに正常群をおき、これらにはアジュバント処置及び薬物投与を行わなかった。投与はアジュバント処置後 18 日目まで行い、17 日目に末梢血中の白血球数を測定し、18 日目に全血を採取して解剖した。アジュバント関節炎における体重の経時変化、後肢足浮腫の経時変化、脾臓及び胸腺重量、末梢血中の白血球数、尿中ハイドロキシプロリン量、尿中グルコサミノグリカン量、血清中 SH 濃度、血清中一酸化窒素濃度及び血清中ムコタンパク濃度を測定して評価を行った。両後肢の容積は、ラット後肢足浮腫測定装置（TK-101, ユニコム社）を用いて測定した。末梢血中の白血球数は、多項目自動血球計数装置（Sysmex K-2000, 東亜医用電子）を用いて測定した。尿中のハイドロキシプロリン量はイケダらのアニュアル・レポート・オブ・トウキョウ・メトロポリタン・リサーチ・ラボラトリーズ（Annual Report of Tokyo Metropolitan Research Laboratories P. H.）, 36, 277(1985)の方法に準じて、グリコサミノグリカン量はモリヤマらの泌尿紀要, 40, 565(1994)及びクロンプメーカーズ（Klomp makers）らのアナリティカル・バイオケミストリー（Analytical Biochemistry）, 153, 80(1986)の方法に準じて測定した。血清中の SH 濃度はミーセル（Miesel）らのインフラメーション（Inflammation）, 17, 595(1993)の方法に準じて、一酸化窒素濃度は Tracey らのジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス（Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 272, 1011(1995)の方法に準じて測定し、ムコタンパク濃度はアスプロ GP キット（大塚製薬）を用いて測定した。各指標でのパーセント抑制は下記に従って計算した。

$$\% \text{抑制} = \{ (\text{対照群} - \text{化合物投与群}) / (\text{対照群} - \text{正常群}) \} \times 100$$

化合物 1 1 5 の結果を第 5 表に示す。

第 5 表

投与区分	左後肢容積 (mL)		抑制率(%)
正常群	1.12	± 0.03	-
感作コントロール群	1.84	± 0.18	-
化合物投与群	1.52	± 0.16	44

投与区分	体重(g)		抑制率(%)
正常群	191	± 5	-
感作コントロール群	146	± 4	-
化合物投与群	159	± 2*	29

投与区分	脾臓重量 (mg/10 g体重)		抑制率(%)
正常群	21.4	± 0.3	-
感作コントロール群	53.8	± 3.8	-
化合物投与群	40.4	± 2.5*	41

投与区分	NO濃度(μ M)		抑制率(%)
正常群	11.1	± 1.0	-
感作コントロール群	56.6	± 7.0	-
化合物投与群	37.6	± 4.0	42

p<0.05 vs感作コントロール群

以上の結果より、化合物 1 1 5 はアジュバント関節炎の発症を抑制することが明らかとなった。

試験例 5 メサングウム増殖性糸球体腎炎モデルに対する作用

抗ラット Thy-1.1 モノクローナル抗体 0X-7 (セダレーン社) を 1.0mg/kg の用量で雄性 Wister-Kyoto ラット (日本チャールスリバー社、160g、1 群 6 匹) に尾静脈投与した。被験化合物は 0.5%メチルセルロースに懸濁し、0X-7 投与前日より 1 日 2 回、7 日間投与した。メサングウム細胞の増殖と細胞外マトリックス増生の著しくなる 0X-7 投与後 7 日目にラットより左腎を摘出し、20%緩衝ホルマリン液で 6 時間固定後パラフィン包埋し、これを薄切して切片を作製した。パラフィン切片に増殖細胞核内抗原に対する抗体 PC10 (DAKO 社) で免疫組織染色を施した。

発色試薬としてジアミノベンチジンをを用い、メチルグリーン染色液で対比染色後、切片を封入した。腎臓一切片中の半分の糸球体を観察して、糸球体1個あたりの増殖細胞核内抗原陽性細胞数を算出した。有意差検定はWilcoxon検定法により行った。

化合物208の結果を第6表に示す。

第6表

投与群	増殖細胞核内抗原陽性細胞数
正常群	1. 8 + / - 0. 3
溶媒投与群	8. 7 + / - 0. 4
化合物投与群	6. 1 + / - 0. 9

以上の結果より、化合物208はメサングウム増殖性糸球体腎炎に対して改善作用を示すことが明らかとなった。

以上の結果より、化合物84はメサングウム増殖性糸球体腎炎に対して改善作用を示すことが明らかとなった。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが好ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが好ましく、経口または例えば、直腸内、口腔内、皮下、筋肉内、静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキ

シ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

局所製剤は、活性化合物を1種もしくはそれ以上の媒質、例えば鉱油、石油、多価アルコール等または局所医薬製剤に使用される他の基剤中に溶解または懸濁させて調製する。

腸内投与のための製剤は、通常の担体、例えばカカオ脂、水素化脂肪、水素化脂肪カルボン酸等を用いて調製し、座剤として提供される。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤（抗酸化剤を含む）、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物（I）もしくはその薬理学的に許容される塩の有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、投与量は、1日当たり0.01～1000mg/人、好ましくは5～500mg/人であり、投与回数は、1日1回または分割して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は全て、哺乳類におけるキナーゼ依存性疾患の制御のためのキナーゼ阻害剤、特にチロシン・キナーゼに関連するものとしての治療用途に直ちに適用可能である。特に好適なのは、10nM～10μMの範囲内のIC₅₀値をもつような化合物である。3つのタイプのプロテイン・キナーゼ（例えばチロシ

ンをリン酸化するキナーゼ、チロシンとスレオニンをリン酸化するキナーゼ、スレオニンをリン酸化するキナーゼ)の中の1つを特異的に阻害する能力を持つ本発明中の特定の化合物を選択できる。チロシン・キナーゼ依存性疾患は、異常なチロシン・キナーゼ酵素活性により開始/維持される過増殖性失調を含む。例えば乾癬、肺線維症、糸球体腎炎、ガン、アテローム性硬化症、及び抗血管形成(例えば、腫瘍成長、糖尿病性網膜症)を含む。特定の疾患に対する他のクラスのキナーゼの関係についてあまり知られていないが、好ましくは選択的なPTK阻害性化合物は、有用な治療効果を持つ。また、他のクラスのキナーゼについても同じであると理解されている。PTK阻害剤である、クエルセチン(queracetin)、ゲニステイン(genistein)、及びスタウロスポリン(staurosporin)は、チロシン・キナーゼに加えて多くの他のプロテイン・キナーゼを阻害し、それらに対する特異性の欠如の結果、細胞毒性が高い。それ故、細胞毒性を計測する通常の試験を用いることにより、選択性の欠如により好ましくない副作用を引起しがちなPTK阻害剤(もしくは他のクラスのキナーゼのインヒビター)を同定することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の実施例、参考例および製剤例をあげるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物1)

南アフリカ特許67 06512(1968)に記載の方法で得られる6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン278mg(1.0mmol)をエタノール5mlに溶解し、これにフェニルイソシアネート0.109ml(1.0mmol)を加え、10分間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶することにより、標記化合物174.3mgを無色結晶として得た。

収率: 44%

融点: 121-123℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.69(1H, s), 7.40-7.27(4H, m), 7.11-7.03(3H, m),

4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.81-3.69(8H, m).

FAB-Mass: 394($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1636, 1507, 1446, 1429, 1240, 1215, 994.

以下の実施例2～99においては、実施例1のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

実施例2 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フェニル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物2)

収率: 97%

融点: 230-232°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.38-7.15(6H, m), 7.09(1H, s), 4.08-4.05(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.85-3.81(4H, m).

FAB-Mass: 410($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1584, 1509, 1481, 1431, 1342, 1209, 994.

実施例3 N-ベンジル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物3)

収率: 87%

融点: 167-168°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.39-7.27(6H, m), 7.10(1H, s), 4.47(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.64(8H, m).

FAB-Mass: 408($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1629, 1539, 1506, 1430, 1344, 1260, 1210, 988.

実施例4 N-ベンゾイル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物4)

収率: 87%

融点: 122-124°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.78(1H, s), 8.69(1H, s), 7.92(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48(2H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.28(1H, s), 7.10(1H,

s), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.79(8H, m).

FAB-Mass: 422($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1629, 1539, 1506, 1430, 1344, 1260, 1210, 988.

実施例 5 N-ベンゼンスルホニル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5)

収率: 20%

融点: 98-100 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.43(1H, s), 8.22(1H, s), 7.72-7.69(2H, m), 7.32-7.30(3H, m), 7.12(1H, s), 7.04(1H, s), 3.83(3H, s), 3.81(3H, s), 3.51(4H, m), 3.43(4H, m).

FAB-Mass: 458($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1625, 1501, 1440, 1284, 1220, 1131, 1083, 985, 875, 585.

実施例 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-フェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6)

収率: 100%

融点: 76-80°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.36-7.22(5H, m), 7.27(1H, s), 7.09(1H, s), 5.65(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 4.01-3.94(6H, m), 3.98(3H, s), 3.83-3.79(4H, m), 2.99(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 438($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1537, 1504, 1475, 1452, 1429, 1340, 1238, 1209, 993.

実施例 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェニルブチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7)

収率: 99%

融点: 112-114°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.31-7.25(2H, m), 7.24(1H, s), 7.20-

7.17(3H, m), 7.10(1H, s), 5.71(1H, brt, J=5.0Hz), 4.07-4.03(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 3.72(2H, m), 2.67(2H, t, J=6.9Hz), 1.71-1.68(4H, m).

FAB-Mass: 466 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1546, 1506, 1480, 1433, 1414, 1344, 1247, 1210, 996, 934, 882, 850, 799, 749, 699.

実施例 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-ナフチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 8)

収率: 73%

融点: 254-256°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74(1H, s), 8.60(1H, s), 7.99-7.90(2H, m), 7.76-7.74(1H, m), 7.53-7.43(3H, m), 7.26-7.23(2H, m), 3.95(3H, s), 3.95(3H, s), 3.78-3.65(8H, m).

FAB-Mass: 444 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1506, 1429, 1391, 1238, 1213, 996.

実施例 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(5-インダニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9)

収率: 100%

融点: 207-210°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.16(1H, d, J=7.9Hz), 7.08(1H, s), 7.04(1H, d, J=1.7Hz), 6.93(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 4.08-4.04(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.82-3.79(4H, m), 2.90-2.83(4H, m), 2.09-2.06(2H, m).

FAB-Mass: 450 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1575, 1506, 1428, 1338, 1241, 1210, 1136, 993.

実施例 10 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-ピレニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 10)

収率: 98%

融点: 140-145℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.59(1H, s), 8.19(1H, brs), 8.06-7.90(8H, m), 7.86(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17(1H, s), 6.86(1H, s), 3.95(4H, m), 3.95(3H, s), 3.84(3H, s), 3.61-3.59(4H, m).

FAB-Mass: 534($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1505, 1473, 1427, 1331, 1238, 1210, 993, 847.

実施例 1 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2, 2-ジフェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 1)

収率: 96%

融点: 93-94℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.36-7.23(11H, m), 7.06(1H, s), 5.59(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.47(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.33(2H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 5.0Hz), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.87(4H, m), 3.75(4H, m).

FAB-Mass: 514($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1504, 1475, 1450, 1429, 1348, 1240, 1209, 1136, 993, 704.

実施例 1 2 (d 1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(トランス-2-フェニルシクロプロピル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 2)

収率: 100%

融点: 178-182℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.29-7.13(6H, m), 7.09(1H, s), 5.23(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.67(4H, m), 3.62(4H, m), 2.87(1H, m), 2.06(1H, m), 1.21(2H, m).

FAB-Mass: 434($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1622, 1504, 1429, 1350, 1257, 1211, 993.

実施例 1 3 N-シクロヘキシル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 3)

収率: 94%

融点: 208-210°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 4.41(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.60(8H, m), 2.00-1.97(2H, m), 1.75-1.61(3H, m), 1.46-1.27(2H, m), 1.24-1.07(3H, m).

FAB-Mass: 400($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1615, 1540, 1478, 1429, 1346, 1250, 1210, 992.

実施例 1 4 N-(1-アダマンチル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 4)

収率: 100%

融点: 237-238°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.25(1H, s), 7.11(1H, s), 4.29(1H, brs), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.67(4H, m), 3.58-3.54(4H, m), 2.09(3H, m), 2.02-2.01(6H, m), 1.69(6H, m).

FAB-Mass: 452($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1324, 1535, 1504, 1430, 1235, 1210, 1134, 993.

実施例 1 5 N-アリル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 5)

収率: 79%

融点: 81-82°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 5.97(1H, ddt, $J=16.8\text{Hz}$, 10.2Hz, 5.9Hz), 5.59(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 5.31-5.21(2H, m), 4.38(2H, dt, $J=5.9\text{Hz}$, 5.3Hz), 4.10(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.87(4H, m).

FAB-Mass: 374($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1475, 1429, 1350, 1240, 1209, 1136, 991.

実施例 1 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-プロピニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 6)

収率: 79%

融点: 158-160 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.27(1H, s), 7.08(1H, s), 5.19(1H, m), 4.76(2H, d, J=5.3Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.67(4H, m), 3.65-3.61(4H, m), 1.77(1H, s).

FAB-Mass: 372(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1629, 1612, 1573, 1510, 1448, 1432, 1242, 1216, 1154, 1042, 993, 938, 883, 848, 799.

実施例 17 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 17)

収率: 91%

融点: 225-228 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.08(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.01(1H, brs), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.70(8H, m), 2.27(3H, s).

FAB-Mass: 407(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1504, 1474, 1240, 1211, 1136, 993.

実施例 18 N-(4-エチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 18)

収率: 92%

融点: 251-252 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.28(2H, d, J=7.9Hz), 7.27(1H, s), 7.13(2H, d, J=7.9Hz), 7.11(1H, s), 6.43(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m), 2.61(2H, q, J=7.6Hz), 1.21(3H, t, J=7.6Hz).

FAB-Mass: 422(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1519, 1506, 1417, 1250, 1211, 1134, 993.

実施例 19 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 19)

収率: 70%

融点: 252-254 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.00 (1H, brs), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.77 (4H, m), 3.73 (4H, m), 2.85 (1H, m), 1.23 (6H, d, $J=6.9$).

FAB-Mass: 436 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1643, 1531, 1504, 1471, 1419, 1248, 1211, 1134, 993.

実施例 20 N-(4-ブチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 20)

収率: 83%

融点: 216-222 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.84 (1H, brs), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.72 (8H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.56 (2H, tt, $J=7.6\text{Hz}$, 7.3Hz), 1.31 (2H, tq, $J=7.6\text{Hz}$, 7.3Hz), 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 450 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1617, 1504, 1417, 1244, 997.

実施例 21 N-(4-ブチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 21)

収率: 80%

融点: 171-173 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.63 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.17-7.08 (5H, m), 4.08-4.04 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.84-3.80 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.58 (2H, tt, $J=7.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 1.36 (2H, tq, $J=7.6\text{Hz}$, 7.3Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 466 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1505, 1472, 1426, 1339, 1244, 1210, 1190, 993,

937, 874.

実施例 2 2 N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 2)

収率: 61%

融点: 221-224 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.53(1H, brs), 7.36(2H, d, J=8.2Hz), 7.25(1H, s), 7.13(2H, d, J=8.2Hz), 7.09(1H, s), 4.08-4.04(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.85-3.82(4H, m), 1.30(9H, s).

FAB-Mass: 466(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1577, 1505, 1479, 1420, 1326, 1243, 1207, 991.

実施例 2 3 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 3)

収率: 95%

融点: 227-230 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.53(4H, m), 7.25(1H, s), 7.19(1H, brs), 7.10(1H, s), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 462(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1651, 1537, 1504, 1474, 1419, 1327, 1244, 1211, 1115, 1066, 993.

実施例 2 4 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ビニルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 4)

収率: 97%

融点: 110-111 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.88(1H, brs), 7.36(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(1H, s), 6.65(1H, dd, J=17.5Hz, 10.9Hz), 5.68(1H, d, J=17.5Hz), 5.22(1H, d, J=10.9Hz), 4.07-4.04(4H, m), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.83-3.79(4H, m).

FAB-Mass: 436(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1505, 1476, 1427, 1334, 1239, 1209, 992.

実施例 2 5 N-(4-デシルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 5)

収率: 86%

融点: 120-121 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.77(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.9Hz), 4.07-4.02(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.95-3.79(4H, m), 2.57(2H, t, J=7.3Hz), 1.56(2H, tt, J=7.3Hz, 6.9Hz), 1.30-1.23(14H, m), 0.87(3H, t, J=6.7Hz).

FAB-Mass: 550(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1428, 1336, 1247, 1208, 1135, 1020, 992, 858.

実施例 2 6 N-(4-シクロヘキシルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 6)

収率: 28%

融点: 238-241 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, s), 6.56(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.73(8H, m), 2.45(1H, m), 1.83-1.71(5H, m), 1.41-1.34(5H, m).

FAB-Mass: 476(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1642, 1505, 1472, 1419, 1352, 1245, 1211, 1134, 994.

実施例 2 7 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 7)

収率: 80%

融点: 94-95 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.60(1H, d, J=7.9Hz), 7.47-7.25(9H, m), 7.12(1H, brs), 7.07(1H, s), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.97-3.95(4H, m),

3.78-3.75(4H, m).

FAB-Mass: 486($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1505, 1478, 1452, 1426, 1336, 1237, 1212, 1018, 990, 740.

実施例 28 N-(4-ピフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 28)

収率: 9%

融点: 221-224 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.56-7.26(10H, m), 7.10(1H, s), 6.84(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 470($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1640, 1575, 1504, 1238, 1212, 1136, 992.

実施例 29 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 29)

収率: 74%

融点: 223-226 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 7.02(2H, s), 6.70(1H, s), 6.56(1H, s), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m), 2.28(6H, s).

FAB-Mass: 422($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1640, 1504, 1476, 1429, 1242, 1212, 996.

実施例 30 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 30)

収率: 84%

融点: 202-203 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.19(1H, s), 7.10-7.01(3H, m), 6.74(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.72(8H, m), 2.21(3H, s), 2.19(3H, s).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1648, 1532, 1505, 1472, 1440, 1414, 1351, 1239, 1214, 1136, 992.

実施例 3 1 N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 1)

収率: 75%

融点: 280-282 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (1H, s), 7.28-7.24 (2H, m), 7.18-7.13 (3H, m), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.71-3.66 (8H, m), 3.21-3.06 (2H, m), 1.22 (12H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

FAB-Mass: 477 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1629, 1504, 1428, 1355, 1213, 996.

実施例 3 2 N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2)

収率: 89%

融点: 251-252 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (1H, s), 7.93 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.80 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.78 (8H, m).

FAB-Mass: 529 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1647, 1568, 1504, 1473, 1431, 1373, 1279, 1244, 1209, 1176, 1135, 995.

実施例 3 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-イソプロペニル- α , α -ジメチルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 3)

収率: 90%

融点: 190-191 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.28 (3H, m), 7.22 (1H, s),

7.06(1H, s), 5.32(1H, brs), 5.05(1H, d, J=1.3Hz), 4.98(1H, d, J=1.3Hz), 3.99(3H, s), 3.94(3H, s), 3.65(4H, m), 3.58(4H, m), 2.12(3H, s), 1.71(6H, s).

FAB-Mass: 476($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1632, 1504, 1473, 1429, 1387, 1352, 1254, 1211, 995.

実施例 3 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 4)

収率: 100%

融点: 176-177 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.08(1H, m), 7.28(1H, s), 7.14-6.97(3H, m), 7.12(1H, s), 6.74(1H, br), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 412($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1643, 1506, 1479, 1448, 1433, 1242, 1215, 1138, 997, 754.

実施例 3 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 5)

収率: 90%

融点: 214-220 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.33(1H, s), 7.27(1H, s), 7.36-7.18(3H, m), 7.10(1H, s), 7.05(1H, m), 6.79-6.71(2H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 412($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1645, 1539, 1506, 1431, 1242, 1213, 995.

実施例 3 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 6)

収率: 100%

融点: 198-202 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.32(2H, m), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 6.98(2H, m), 6.84(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 412($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1506, 1429, 1236, 1209, 993.

実施例 3 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 7)

収率: 56%

融点: 212-217 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.50(1H, brs), 7.28-7.18(3H, m), 7.10-7.01(3H, m), 4.12(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.85(4H, m).

FAB-Mass: 428($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1508, 1479, 1456, 1419, 1340, 1207, 990.

実施例 3 8 N-(2-クロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 8)

収率: 100%

融点: 186-187 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.18(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.34(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.25(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.6Hz , 1.3Hz), 7.26(1H, s), 7.13(1H, brs), 7.12(1H, s), 6.97(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.6Hz , 1.7Hz), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 430($\text{M}^+ + 3$), 428($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1640, 1506, 1477, 1434, 1240, 1213, 995.

実施例 3 9 N-(3-クロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 9)

収率: 86%

融点: 223-224 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.48(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.29-7.15(3H, m), 7.09-6.98(3H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 430 ($M^+ + 3$), 428 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1680, 1645, 1620, 1506, 1481, 1425, 1240, 1215, 990.

実施例 4 0 N-(4-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 0)

収率: 100%

融点: 217-219 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.58(1H, s), 8.17(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.76(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 3.95(6H, s), 3.74-3.72(8H, m).

FAB-Mass: 430 ($M^+ + 3$), 428 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1638, 1533, 1497, 1405, 1346, 1234, 1204, 988.

実施例 4 1 N-(4-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 1)

収率: 96%

融点: 199-204 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.67(1H, brs), 7.31(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.17(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 4.12(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.84(4H, m).

FAB-Mass: 446 ($M^+ + 3$), 444 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1506, 1492, 1479, 1423, 1344, 1327, 1209, 991.

実施例 4 2 N-(4-クロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 2)

収率: 77%

融点: 218-220 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.29-7.27(4H, m), 7.22(1H, s), 7.10(1H, s), 6.09(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.89(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.12-4.09(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 460($M^+ + 3$), 458($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1575, 1532, 1502, 1475, 1428, 1394, 1322, 1235, 1208, 1135, 991, 938, 864, 799.

実施例 4 3 N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 3)

収率: 67%

融点: 228-234 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.53(1H, s), 8.32(1H, s), 7.80(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21(1H, s), 7.14(1H, s), 3.93(3H, s), 3.91(3H, s), 3.59(4H, m), 3.53(4H, m).

FAB-Mass: 494($M^+ + 3$), 492($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1617, 1549, 1506, 1464, 1428, 1258, 1213, 1131, 1087, 993, 935, 893, 751, 631, 585.

実施例 4 4 N-(3-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 4)

収率: 87%

融点: 221-222 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.62(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.30(1H, m), 7.25(1H, s), 7.17-7.12(2H, m), 7.10(1H, s), 6.97(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 474($M^+ + 3$), 472($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1643, 1579, 1506, 1479, 1421, 1238, 1209, 995.

実施例 4 5 N-(4-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 5)

収率: 100%

融点: 223-228 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.38(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 6.99(1H, brs), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s).

3.72 (8H, m).

FAB-Mass: 472 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1640, 1531, 1504, 1489, 1410, 1239, 1212, 1135, 994.

実施例 4 6 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - ヨードフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 6)

収率: 86%

融点: 238-242 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 6.82 (1H, brs), 4.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.73 (8H, m).

FAB-Mass: 520 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1645, 1584, 1525, 1505, 1487, 1407, 1238, 1212, 1135, 993.

実施例 4 7 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - ヨードフェニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 7)

収率: 94%

融点: 129-132 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.93 (1H, brs), 8.65 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 4.03-4.02 (4H, m), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.85 (4H, m).

FAB-Mass: 536 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1581, 1508, 1481, 1429, 1336, 1252, 1207, 1142, 993.

実施例 4 8 N - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 8)

収率: 97%

融点: 189-190 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.05(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55(1H, s), 7.49(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.91(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.76(8H, m).

FAB-Mass: 498($\text{M}^+ + 3$), 496($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1628, 1506, 1479, 1437, 1309, 1263, 1240, 1213, 1124, 995.

実施例 49 N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 49)

収率: 83%

融点: 237-238 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.71(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.38(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 4.02(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 498($\text{M}^+ + 3$), 496($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1647, 1539, 1502, 1485, 1471, 1433, 1321, 1244, 1207, 1136, 993.

実施例 50 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 50)

収率: 35%

融点: 174-175 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.71(1H, s), 8.02-7.97(1H, m), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.91-6.85(2H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.89-3.71(8H, m).

FAB-Mass: 430($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1616, 1500, 1424, 1351, 1238, 1208, 995.

実施例 51 N-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 51)

収率: 89%

融点: 187-189 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.95 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.00 (1H, m), 6.85 (1H, br), 6.66 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.77 (8H, m).

FAB-Mass: 430 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1649, 1508, 1429, 1255, 1242, 1215, 1155, 997.

実施例 5 2 N-(2, 6-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 2)

収率: 92%

融点: 202-207 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 6.54 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.78-3.77 (8H, m).

FAB-Mass: 464 ($\text{M}^+ + 1$), 462 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1634, 1506, 1428, 1250, 1211, 1135, 997, 933, 853, 799.

実施例 5 3 N-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 3)

収率: 100%

融点: 166-167 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.12 (1H, s), 7.07 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.78 (8H, m).

FAB-Mass: 464 ($\text{M}^+ + 3$), 462 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1676, 1576, 1506, 1474, 1431, 1238, 1207, 1136, 991

実施例 5 4 N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 4)

収率: 100%

融点: 221-222 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.60(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.23(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.10(1H, s), 6.89(1H, brs), 4.02(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 464($\text{M}^+ + 3$), 462($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1645, 1587, 1502, 1477, 1431, 1394, 1244, 1207, 1135, 993.

実施例 5 5 N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 5)

収率: 93%

融点: 139-140 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.75(1H, brs), 7.39(2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 6.97(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.76-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 464($\text{M}^+ + 3$), 462($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1585, 1504, 1473, 1416, 1244, 1209, 1136, 993.

実施例 5 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 6)

収率: 87%

融点: 221-223 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.29-7.24(3H, m), 7.12(1H, s), 6.86(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.79(3H, s), 3.76-3.72(8H, m).

FAB-Mass: 424($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1569, 1507, 1416, 1232, 1208, 989.

実施例 5 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 7)

収率: 100%

融点: 165-166 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 8.16(2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.29(1H, s), 7.13(1H, s), 6.96(2H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.86(1H, brs), 4.13(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.79-3.77(8H, m), 1.47(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 438($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1662, 1538, 1506, 1452, 1425, 1358, 1250, 1211, 991.

実施例 5 8 N-(4-ブトキシフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 8)

収率: 91%

融点: 213-214 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.25(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 6.82(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.79(1H, brs), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.90(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.70(8H, m), 1.73(2H, tt, $J=7.3\text{Hz}$, 6.6Hz), 1.46(2H, tq, $J=7.3\text{Hz}$, 7.3Hz), 0.94(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 466($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1574, 1511, 1419, 1238, 1211, 993.

実施例 5 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 5 9)

収率: 87%

融点: 204-205 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.42(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.14(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 478($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1644, 1500, 1417, 1250, 1205, 1158, 996, 928, 847, 799.

実施例 6 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェ

ノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 6 0)

収率: 97%

融点: 218-219 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.37-7.26 (5H, m), 7.12 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.00-6.97 (4H, m), 6.46 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.76 (8H, m).

FAB-Mass: 486 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1541, 1506, 1421, 1248, 1234, 993.

実施例 6 1 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 1)

収率: 74%

融点: 242-243 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.38-7.31 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.26 (1H, brs), 7.21-6.96 (8H, m), 4.12-4.08 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.84 (4H, m).

FAB-Mass: 502 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1484, 1432, 1398, 1339, 1241, 1212, 993.

実施例 6 2 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - [4 - (4 - ニトロフェノキシ) フェニル] - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 2)

収率: 87%

融点: 204-207 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 8.20 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs), 7.34 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.18-4.14 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.91-3.87 (4H, m).

FAB-Mass: 547 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1579, 1505, 1480, 1420, 1337, 1240, 1208, 992, 878, 844.

実施例 6 3 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 3)

収率: 83%

融点: 103-105 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.63(1H, brs), 7.43-7.29(5H, m), 7.24(1H, s), 7.15(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 6.94(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 5.03(2H, s), 4.08(4H, m), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.82(4H, m).

FAB-Mass: 516($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1543, 1508, 1475, 1427, 1336, 1238, 1209, 1016, 991.

実施例 6 4 N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 6 4)

収率: 100%

融点: 187-188 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.98(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.27(1H, s), 7.13(1H, s), 6.89(1H, brs), 6.51-6.48(2H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.87(3H, s), 3.80(3H, s), 3.76(8H, m).

FAB-Mass: 454($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1640, 1600, 1533, 1502, 1454, 1236, 1207, 990.

実施例 6 5 N-(2,5-ジメトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 6 5)

収率: 93%

融点: 215-217 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.92(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.27(1H, s), 7.24(1H, brs), 7.13(1H, s), 6.79(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.52(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 3.3Hz), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.86(3H, s), 3.79(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 454($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1659, 1531, 1502, 1429, 1236, 1209, 1134, 993.

実施例 6 6 N- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) -1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 6)

収率: 100%

融点: 174-176 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.60(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 6.84-6.73(3H, m), 4.12-4.08(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86(3H, s), 3.86-3.85(4H, m), 3.85(3H, s).

FAB-Mass: 470(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1504, 1479, 1344, 1257, 1240, 1211, 1132, 1025, 991.

実施例 6 7 N- (3, 5-ジメトキシフェニル) -4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) -1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 7)

収率: 83%

融点: 240-241 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 9.17(1H, brs), 8.60(1H, s), 7.22(1H, s), 7.17(1H, s), 6.54(2H, d, J=2.3Hz), 6.24(1H, d, J=2.3Hz), 4.15(4H, m), 4.01(3H, s), 4.00(3H, s), 3.84(4H, m), 3.77(3H, s), 3.76(3H, s).

FAB-Mass: 470(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1605, 1502, 1477, 1425, 1211, 1182, 993.

実施例 6 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) -N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) -1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 6 8)

収率: 100%

融点: 207-211 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.60(1H, brs), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 6.79-6.75(2H, m), 6.63(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 5.98(2H, s), 4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.84(4H, m).

FAB-Mass: 454(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1541, 1504, 1479, 1431, 1346, 1242, 1209, 1136.

1036, 991, 935, 854.

実施例 6 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 6 9)

収率: 84%

融点: 231-233 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.33(2H, d, J=8.9Hz), 7.28(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, s), 6.75(1H, brs), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m), 2.45(3H, s).

FAB-Mass: 440(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1597, 1576, 1506, 1429, 1348, 1292, 1209, 991.

実施例 7 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ニトロフェニルチオ)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7 0)

収率: 59%

融点: 144-146 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 8.07(2H, d, J=8.9Hz), 7.67(1H, brs), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.9Hz), 7.11(1H, s), 4.17-4.15(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.90-3.86(4H, m).

FAB-Mass: 563(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1507, 1479, 1456, 1416, 1335, 1209, 992, 854.

実施例 7 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7 1)

収率: 73%

融点: 226-227 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.28(1H, s), 7.27(1H, brs), 7.10(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.9Hz), 6.69(2H, d, J=8.9Hz), 4.09-4.05(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.86-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 453(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1476, 1427, 1338, 1211, 991.

実施例 7 2 N-(4-ジエチルアミノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7 2)

収率: 100%

融点: 147-148 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.67(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.09(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.9Hz), 6.60(2H, d, J=8.9Hz), 4.10-4.07(4H, m), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.82-3.81(4H, m), 3.31(4H, q, J=6.9Hz), 1.13(6H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 481(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1616, 1576, 1520, 1446, 1429, 1396, 1339, 1256, 1210, 1137, 992.

実施例 7 3 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニルアミノ)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7 3)

収率: 99%

融点: 153-156 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 8.47(1H, d, J=8.6Hz), 8.33(1H, d, J=8.6Hz), 8.16(1H, dd, J=7.6Hz, 1.3Hz), 7.55-7.49(2H, m), 7.41(1H, dd, J=8.6Hz, 7.6Hz), 7.27(1H, s), 7.15(1H, d, J=7.6Hz), 7.07(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.9Hz), 6.89(2H, d, J=8.9Hz), 4.04-4.02(4H, m), 4.00(3H, s), 3.93(3H, s), 3.78(4H, m), 2.85(6H, s).

FAB-Mass: 658(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1507, 1475, 1429, 1327, 1210, 1142, 992, 791.

実施例 7 4 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ジメチルアミノフェニルアゾ)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7 4)

収率: 100%

融点: 148-149 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9.62 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.16 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.87 (4H, m), 3.06 (6H, s).

FAB-Mass: 557 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1601, 1506, 1425, 1363, 990.

実施例 7 5 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (2 - ニトロフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 7 5)

収率: 13%

融点: 217-218 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.33 (1H, brs), 8.71 (1H, s), 8.66 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 1.3Hz), 8.23 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.64 (1H, ddd, $J=8.6\text{Hz}$, 7.3Hz, 1.7Hz), 7.28 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.10 (1H, ddd, $J=8.2\text{Hz}$, 7.3Hz, 1.3Hz), 4.04 (3H, s), 4.02 (3H, s), 3.86-3.83 (4H, m), 3.81-3.79 (4H, m).

FAB-Mass: 439 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1660, 1509, 1453, 1430, 1336, 1211, 989, 745.

実施例 7 6 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3 - ニトロフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 7 6)

収率: 89%

融点: 123-125 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.23 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.88-7.83 (2H, m), 7.49 (1H, brs), 7.42 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 8.3Hz), 7.25 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.79-3.75 (8H, m).

FAB-Mass: 439 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1640, 1522, 1503, 1475, 1431, 1336.

実施例 7 7 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - ニトロフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 7 7)

収率: 90%

融点: 272-274 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.33(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.15(2H, d, J=9.4Hz), 8.58(1H, s), 7.75(2H, d, J=9.4Hz), 7.23(1H, s), 7.19(1H, s), 3.93(6H, s), 3.72-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 439(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1664, 1504, 1426, 1324, 1240, 1208, 995.

実施例 7 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ニトロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7 8)

収率: 100%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 10.14(1H, brs), 8.69(1H, s), 8.52(1H, dd, J=8.6Hz, 1.0Hz), 8.16(1H, dd, J=8.6Hz, 1.3Hz), 7.64(1H, ddd, J=8.6Hz, 8.3Hz, 1.3Hz), 7.29(1H, s), 7.21(1H, ddd, J=8.6Hz, 8.3Hz, 1.0Hz), 7.13(1H, s), 4.29(4H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.94(4H, m).

FAB-Mass: 455(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1575, 1504, 1471, 1400, 1338, 1236, 991.

実施例 7 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ニトロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 7 9)

収率: 83%

融点: 140-143 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.76(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, m), 7.87(1H, dd, J=8.3Hz, 1.0Hz), 7.59(1H, dd, J=8.3Hz, 8.3Hz), 7.26(1H, s), 7.24(1H, s), 4.18(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.88(4H, m).

FAB-Mass: 455(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1529, 1504, 1477, 1429, 1348, 1240, 1209, 993.

実施例 8 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 8 0)

収率: 67%

融点: 221-224 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.22 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.65 (1H, brs), 7.37 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.13 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.88 (4H, m).

FAB-Mass: 455 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1429, 1348, 1292, 1209, 991.

実施例 8 1 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 1)

収率: 77%

融点: 243-245 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.74 (1H, s), 8.63 (1H, m), 8.28 (1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.93 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.19 (1H, brs), 7.14 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.98-3.95 (4H, m), 3.78-3.72 (4H, m).

FAB-Mass: 457 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1640, 1537, 1504, 1350, 1242, 1207, 990.

実施例 8 2 N - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 2)

収率: 93%

融点: 194-195 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.43 (1H, brs), 7.28 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.82 (8H, m).

FAB-Mass: 475 ($\text{M}^+ + 3$), 473 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1686, 1506, 1479, 1430, 1340, 1236, 1209, 1135, 991, 742.

実施例 8 3 N - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 3)

収率: 64%

融点: 253-255 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.04(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.60(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.46(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.10(1H, s), 6.62(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 475($\text{M}^+ + 3$), 473($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1646, 1525, 1500, 1472, 1428, 1338, 1243, 1209, 1135, 992.

実施例 8 4 N-(3-シアノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 8 4)

収率: 100%

融点: 240-244 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.76(1H, s), 7.68(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.44-7.27(3H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.76(8H, m).

FAB-Mass: 419($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2208, 1666, 1547, 1504, 1477, 1429, 1242, 1209, 993.

実施例 8 5 N-(4-シアノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 8 5)

収率: 87%

融点: 247-252 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.86(1H, brs), 7.62(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.37(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.10(1H, s), 4.16-4.08(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.84(4H, m).

FAB-Mass: 435($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2220, 1506, 1483, 1427, 1298, 1215, 991.

実施例 8 6 N-(3-アセチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-

キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 86)

収率: 77%

融点: 241-245 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.26(1H, m), 8.05(1H, brs), 7.84(1H, m), 7.57(1H, m), 7.37(1H, m), 7.24(1H, s), 7.13(1H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.98(4H, m), 3.79-3.73(4H, m), 2.59(3H, s).

FAB-Mass: 436(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1665, 1539, 1505, 1480, 1426, 1383, 1307, 1244, 1205, 1133, 993.

実施例 87 N - (4 - アセチルフェニル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 87)

収率: 100%

融点: 220-222 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 7.23(1H, brs), 7.10(1H, s), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.77(8H, m), 2.57(3H, s).

FAB-Mass: 436(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1583, 1504, 1473, 1415, 1238, 1211, 993.

実施例 88 N - (4 - ベンゾイルフェニル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 88)

収率: 100%

融点: 222-223 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.81(2H, d, J=8.6Hz), 7.77(2H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.59(1H, dd, J=7.3Hz, 1.7Hz), 7.48(2H, dd, J=7.9Hz, 7.3Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, brs), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 4.12(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.86(4H, m).

FAB-Mass: 514(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1504, 1425, 1303, 1282, 1209, 990.

実施例 89 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 89)

収率: 96%

融点: 242-246 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.98(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 4.35(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m), 1.38(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

FAB-Mass: 466($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1700, 1659, 1504, 1417, 1281, 1213, 1174, 991.

実施例 90 N-(4-ブトキシカルボニルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 90)

収率: 81%

融点: 226-227 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.98(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 6.96(1H, brs), 4.29(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.76(8H, m), 1.74(2H, tt, $J=7.3\text{Hz}$, 6.6Hz), 1.48(2H, tq, $J=7.6\text{Hz}$, 7.3Hz), 0.97(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

FAB-Mass: 494($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1705, 1654, 1507, 1418, 1283, 1240, 1214, 1177, 994.

実施例 91 N-[3,5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 91)

収率: 93%

融点: 252-253 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.37(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.27(2H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.84(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.93(6H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 510 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1727, 1658, 1633, 1549, 1504, 1428, 1336, 1241, 1212, 1129, 994, 755.

実施例 9 2 N-[4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソフラン-3-イルカルバモイル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 2)

収率: 71%

融点: 174-178 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 6.88 (1H, br), 4.73 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.08-4.02 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.89-3.82 (4H, m), 2.90 (1H, m), 2.33 (1H, m).

FAB-Mass: 537 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1762, 1650, 1578, 1505, 1476, 1424, 1305, 1209, 1020, 991, 853.

実施例 9 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-スルファモイルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 3)

収率: 100%

融点: 172-180 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9.63 (1H, brs), 8.54 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.24 (2H, s), 7.22 (1H, s), 4.13 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.85 (4H, m).

FAB-Mass: 489 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1583, 1508, 1479, 1419, 1336, 1205, 1159, 991.

実施例 9 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フルフリル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 4)

収率: 99%

融点: 189-190 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.37(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 6.33(2H, m), 6.13(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.91(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.12-4.08(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 414($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1578, 1505, 1477, 1424, 1353, 1242, 1210, 1138, 990.

実施例 9 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-フロイル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 5)

収率: 44%

融点: 187-189 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 8.68(1H, brs), 7.58(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.31-7.22(2H, m), 7.09(1H, s), 6.58(1H, dd, $J=3.6, 1.7\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.95-3.90(8H, m).

FAB-Mass: 428($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1687, 1616, 1585, 1505, 1471, 1451, 1423, 1236, 1207, 1170, 1023, 990, 834.

実施例 9 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 9 6)

収率: 83%

融点: 184-185 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.26(1H, s), 7.17(1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.10(1H, s), 6.97(1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.86(1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, 1.3Hz), 4.80(1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.67(4H, m), 3.61-3.52(6H, m), 3.08(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

FAB-Mass: 428($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1617, 1539, 1505, 1429, 1350, 1212, 1135, 992, 848.

実施例 9 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピリジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 7)

収率: 100%

融点: 169-171 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 8.52(1H, brs), 8.43(1H, d, J=2.6Hz), 8.35(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz), 7.81(1H, ddd, J=8.3Hz, 2.6Hz, 1.3Hz), 7.29(1H, dd, J=8.3Hz, 4.6Hz), 7.23(1H, s), 7.10(1H, s), 4.20-4.16(4H, m), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 411(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1575, 1533, 1505, 1474, 1432, 1313, 1241, 1209, 1017, 990, 872, 713.

実施例 9 8 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 8)

収率: 100%

融点: 104-106 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 8.53(1H, s), 8.52(1H, m), 7.77(1H, d, J=7.9Hz), 7.29(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz), 7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 6.20(1H, brt, J=5.3Hz), 4.97(2H, d, J=5.3Hz), 4.14-4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.88-3.84(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1582, 1509, 1479, 1450, 1429, 1354, 1340, 1245, 1208, 1140, 1032, 994, 944, 883, 851, 712.

実施例 9 9 N-(1,4-ジヒドロキシ-6-フタラジニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 9 9)

収率: 93%

融点: 153-155 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 8.59(1H, s), 8.07-7.96(3H, m), 7.23(1H, s), 7.21(1H, s), 4.22(4H, m), 4.00(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88(4H, m).

FAB-Mass: 494(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1581, 1508, 1487, 1434, 1317, 1211, 991.

実施例 100 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 100)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 593.5mg (2.16mmol) をトルエン 10ml に懸濁させ、これに 4-(クロロメチル)フェニルイソシアネート

362.6ml (2.16mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過した後、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥することにより、N-[4-(クロロメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド 916.8mg (2.08mmol, 96%) を得た。得られた N-[4-(クロロメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド 422.9mg (0.96mmol) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、これにピペリジン 0.28ml (2.83mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 430.9mg (0.88mmol) を無色結晶として得た。

収率: 92%

融点: 122-123 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.33(2H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.9Hz), 7.11(1H, s), 6.67(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m), 2.39(4H, m), 1.60-1.56(4H, m), 1.44-1.42(4H, m).

FAB-Mass: 491 (M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1505, 1471, 1417, 1349, 1238, 1212, 1136, 993.

実施例 101 N-(4-ベンジルアミノメチルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 101)

ピペリジンのかわりにベンジルアミンを用いること以外は、実施例 100 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 76%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ (ppm): 9.68 (1H, br), 8.83 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.60-7.56 (5H, m), 7.43-7.39 (4H, m), 7.27 (1H, s), 4.22 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.08-4.01 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.87 (4H, m).

FAB-Mass: 513 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1625, 1495, 1418, 1313, 1283, 1212, 1134, 989.

実施例 102 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ピリジルメチルアミノメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド・3塩酸塩 (化合物 102)

ピペリジンのかわりに4-アミノメチルピリジンを用いること以外は、実施例 100と同様の方法により、標記化合物のフリー体を得た。得られたフリー体 208.6mg を氷冷下でメタノール15mlに溶解し、これに塩酸飽和酢酸エチル溶液5mlを加え、攪拌した。溶媒留去後、メタノール/酢酸エチルより再結晶することにより、標記化合物102.1mgを得た。

収率: 21%

融点: 182-185 °C (塩酸塩)

$^1\text{H-NMR}$ (フリー体, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.38-7.24 (7H, m), 7.10 (1H, s), 6.96 (1H, brs), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.74-3.70 (10H, m), 1.97 (1H, br).

FAB-Mass: 514 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (塩酸塩, KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1626, 1520, 1504, 1421, 1391, 1313, 1284, 1246, 1219, 989.

実施例 103 N-(4-ニトロフェニル)-4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 103)

6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 67 065 12 (1968)に記載の方法に準じて得られる4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 88%

融点: 155-158 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.74 (1H, s), 8.40 (1H, brs), 8.11 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.92-7.89 (2H, m), 7.77 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.63 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.9Hz), 3.84 (8H, m).

FAB-Mass: 379 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1670, 1558, 1500, 1476, 1419, 1404, 1346, 1329, 1304, 1261, 1242, 1223, 1109, 939.

実施例 104 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 104)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 42%

融点: 74-75 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.76 (1H, s), 7.94-7.88 (2H, m), 7.76 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.35-7.27 (4H, m), 7.06 (1H, m), 6.98-6.95 (4H, m), 6.86 (1H, brs), 3.85-3.82 (4H, m), 3.76-3.72 (4H, m).

FAB-Mass: 426 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1645, 1568, 1538, 1505, 1416, 1350, 1225, 1165, 1014, 993, 937, 869, 836, 770, 750, 688.

実施例 105 N-(4-ニトロフェニル)-4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 105)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる6, 7-ジエトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例77と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 22%

融点: 120-121 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.21(2H, d, J=8.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.9Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.87(1H, brs), 4.26(2H, q, J=6.9Hz), 4.19(2H, q, J=6.9Hz), 1.56(3H, t, J=6.9Hz), 1.56(3H, t, J=6.9).

FAB-Mass: 467(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1652, 1548, 1502, 1329, 1238, 1205, 1112, 934, 852, 752.

実施例 106 4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 106)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる 6, 7-ジエトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 21%

融点: 187-190 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.37-7.25(5H, m), 7.13(1H, s), 7.07(1H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.41(1H, brs), 4.24(2H, q, J=6.9Hz), 4.18(2H, q, J=6.9Hz), 3.74(8H, m), 1.56(3H, t, J=6.9Hz), 1.56(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 514(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1632, 1533, 1508, 1489, 1417, 1227, 995, 933, 868, 856, 847, 752.

実施例 107 N-(4-ニトロフェニル)-4-(6, 7, 8-トリメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 107)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる 4-ピペラジニル-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリンを用いること以外は、実施例 77 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 43%

融点: 197-199 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.72(1H, s), 8.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.62(1H, brs), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.93(1H, s), 4.12(3H, s), 4.07(3H, s), 3.98(3H, s), 3.79-3.77(8H, m).

FAB-Mass: 469(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1674, 1611, 1545, 1500, 1479, 1417, 1329, 1302, 1124, 992, 851, 752.

実施例 108 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(6, 7, 8-トリメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 108)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに南アフリカ特許 67 065 12 (1968) に記載の方法に準じて得られる 4-ピペラジニル-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 55%

融点: 83-84 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.74(1H, s), 7.34(2H, d, J=8.9Hz), 7.30(2H, m), 7.06(1H, m), 6.98(1H, s), 6.98-6.93(4H, m), 6.82(1H, brs), 4.13(3H, s), 4.07(3H, s), 3.96(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 516(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1508, 1489, 1416, 1227, 1124, 991.

実施例 109 4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 109)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに WO 95/06648 に記載の方法で得られる 7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 67%

融点: 242-244 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.88(1H, s), 8.53(1H, s), 7.65(1H, brt, J=5.0Hz), 7.35-7.27(4H, m), 7.08-6.95(6H, m), 6.68(1H, brs), 4.03-3.99(4H, m), 3.79-3.76(4H, m), 3.39(2H, dt, J=7.3Hz, 5.0Hz), 1.41(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 514(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1621, 1545, 1508, 1487, 1419, 1346, 1326, 1222.

実施例 1 1 0 4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 1 0)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに米国特許 4 3 0 6 0 6 5 (1 9 8 1) に記載の方法に準じて得られる 2-フェニル-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 7 7 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 35%

融点: 236-238 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.37(1H, brs), 8.54-8.51(2H, m), 8.18(2H, d, J=7.9Hz), 8.11(1H, d, J=8.6Hz), 7.94-7.83(2H, m), 7.78(2H, d, J=7.9Hz), 7.59-7.52(4H, m), 3.95(4H, m), 3.82(4H, m).

FAB-Mass: 455(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1687, 1537, 1500, 1493, 1327, 1225, 1109.

実施例 1 1 1 4-(6, 7-ジメトキシ-2-フェニル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 1 1)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに米国特許 4 3 0 6 0 6 5 (1 9 8 1) に記載の方法に準じて得られる 6, 7-ジメトキシ-2-フェニル-4-ピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 7 7 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 68%

融点: 156-157 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9.34 (1H, brs), 8.49 (2H, m), 8.18 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.52-7.49 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.24 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.81 (8H, m).

FAB-Mass: 515 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1676, 1551, 1504, 1419, 1327, 1238, 1111, 997, 852.

実施例 1 1 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ホモピペラジンカルボキサミド (化合物 1 1 2)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1 9 6 8) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ホモピペラジニルキナゾリンを用いること以外は、実施例 7 7 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 22%

融点: 243-244 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9.30 (1H, brs), 8.73 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.26 (1H, s), 4.32 (2H, m), 4.19 (2H, m), 3.97 (2H, m), 3.97 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.70 (2H, m), 2.11 (2H, m).

FAB-Mass: 453 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1666, 1622, 1577, 1549, 1521, 1500, 1331, 1213, 1110, 856, 750.

実施例 1 1 3 4-(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 1 3)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1 9 6 8) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-1-ピペラジニルイソキノリンを用いること以外は、実施例 7 7 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 73%

融点: 247-248 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ (ppm): 8.99 (1H, s), 8.13 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.05 (1H,

d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.75(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 7.24(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.11(1H, s), 4.02(3H, s), 4.02(3H, s), 3.85-3.83(4H, m), 3.39(4H, m).

FAB-Mass: 438($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1670, 1506, 1425, 1336, 1234, 1216, 1111, 991.

実施例 114 4-(3-クロロ-6,7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物114)
6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンのかわりに南アフリカ特許
67 06512(1968)に記載の方法で得られる3-クロロ-6,7-ジ
メトキシ-1-ピペラジニルイソキノリンを用いること以外は、実施例77と同
様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 55%

融点: 227-228 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ (ppm): 8.90(1H, brs), 8.13(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.30(1H, s), 7.25(1H, s), 7.01(1H, s), 4.02(3H, s), 4.02(3H, s), 3.84-3.82(4H, m), 3.44(4H, m).

FAB-Mass: 474($M^+ + 3$), 472($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1650, 1512, 1500, 1424, 1348, 1248, 1215, 1165, 1141, 994, 943, 855, 749.

実施例 115 4-(7-クロロ-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物115)

6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりにインディアン・
ジャーナル・オブ・ケミストリー(Ind. J. Chem.), 26B, 550-555 (1987)に記載
の方法で得られる7-クロロ-4-ピペラジニルキノリンを用いること以外は、
実施例60と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 100%

融点: 159-161 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.75(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.36-7.27(4H, m), 7.05(1H, m),

7.00-6.96(4H, m), 6.86(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.68(1H, brs), 3.81-3.77(4H, m), 3.26-3.23(4H, m).

FAB-Mass: 461($M^+ + 3$), 459($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1639, 1538, 1503, 1488, 1418, 1381, 1243, 1226, 997, 868.

実施例 1 1 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N, N-ジフェニル-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 1 6)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 400mg (1.46mmol) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、トリエチルアミン 1.02ml (7.32mmol) を加えた。これにジフェニルカルバモイルクロライド 406mg (1.75mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけた後、析出した結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 680mg を無色結晶として得た。

収率: 99%

融点: 196-197 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.36-7.28(5H, m), 7.24(1H, s), 7.18-7.08(5H, m), 7.04(1H, s), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 3.61-3.59(4H, m), 3.56-3.54(4H, m).

FAB-Mass: 470($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1662, 1505, 1471, 1418, 1230, 1206, 1133, 996, 748, 697.

実施例 1 1 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 1 7)

4-モルホリノアニリン 2.60g (14.6mmol) の塩化メチレン 20ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 14.07ml (105mmol) および 4-ニトロフェニルクロロホルメート 3.53g (17.5mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。溶媒留去後、水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-モルホリノ-N-(4-ニトロフェノキシカルボニル) アニリンを得た。

上記で得られたN-(4-ニトロフェニルオキシカルボニル)アニリン-4-イルモルホリンと南アフリカ特許67 06512 (1968)に記載の方法で得られる6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン800mg (2.92mmol)とを、N-メチルピロリドン10ml中、100℃で12時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物950.0mg (1.99mmol)を無色結晶として得た。

収率: 68%

融点: 254-256℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s), 7.12(1H, s), 6.88(2H, d, J=8.9Hz), 6.34(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 3.74(8H, m), 3.13-3.09(4H, m).

FAB-Mass: 479(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1635, 1574, 1506, 1472, 1422, 1232, 1212, 1135, 994, 933, 821.

実施例 118 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(5-インドリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物118)

4-モルホリノアニリンのかわりに5-アミノインドールを用いること以外は、実施例117と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 30%

融点: 209-210℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.01(1H, brs), 8.67(1H, s), 7.55(1H, s), 7.29-7.17(2H, m), 7.11-7.02(4H, m), 6.39(1H, brs), 3.99(3H, s), 3.94(3H, s), 3.65(8H, m).

FAB-Mass: 433(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1623, 1547, 1505, 1474, 1451, 1429, 1239, 1211, 996.

実施例 119 N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物119)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法に準じて得られる 4-(6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボン酸 4-ニトロフェニルエステル 666.8mg (1.52mmol) と 2-(4-クロロフェニル)エチルアミン 1.06ml (7.57mmol) とを、ジメチルホルムアミド 15ml 中、80℃で 3 時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した後、得られた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 485.2mg を無色結晶として得た。

収率: 70%

融点: 177-178 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 5.02 (1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.67-3.65 (4H, m), 3.60-3.58 (4H, m), 3.50 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 458 ($\text{M}^+ + 3$), 456 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1622, 1539, 1506, 1353, 1243, 1212, 1134, 993, 845.

実施例 120 N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 120) 2-(4-クロロフェニル)エチルアミンのかわりに 2-(4-ブロモフェニル)エチルアミンを用いること以外は、実施例 119 と同様の方法により、標記化合物を得た。

収率: 72%

融点: 174-175 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 4.67 (1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.69-3.65 (4H, m), 3.58-3.56 (4H, m), 3.52 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 502 ($\text{M}^+ + 3$), 500 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1624, 1540, 1506, 1355, 1237, 1212, 993.

実施例 1 2 1 4-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 2 1)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに、参考例 1 で得られる 2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-8-ピペラジニル-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 73% (3段階)

融点: 250-255 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.73(1H, s), 7.41(1H, s), 7.37-7.25(5H, m), 7.07(1H, m), 7.01-6.96(4H, m), 6.67(1H, brs), 3.78(8H, m), 3.51(3H, s), 3.51(3H, s).

FAB-Mass: 510(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1735, 1715, 1642, 1543, 1505, 1488, 1224.

実施例 1 2 2 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 2 2)

6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに、参考例 2 で得られる 1, 3-ジエチル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-8-ピペラジニル-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により標記化合物を得た。

収率: 66%

融点: 168-169 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.45(1H, s), 7.37-7.26(5H, m), 7.05(1H, m), 6.97-6.94(5H, m), 4.04-4.00(4H, m), 3.77(8H, m), 1.43-1.36(6H, m).

FAB-Mass: 538(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1732, 1717, 1645, 1539, 1489, 1416, 1220.

実施例 1 2 3 4-(3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミ

ダゾ [4, 5-g] キナゾリン-8-イル) -N-(4-フェノキシフェニル) -1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 123)

実施例 109 で得られた N-(4-フェノキシフェニル) -4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) -1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 109) 197.5mg (0.38mmol) のエタノール 4ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 30mg を加え、水素気流下、7.5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、これにカルボニルジイミダゾール 187.2mg (1.15mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 65.7mg (0.13mmol) を無色結晶として得た。

収率: 34%

融点: 248-251 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.23 (1H, brs), 8.73 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.36-7.28 (5H, m), 7.07 (1H, m), 6.99-6.92 (4H, m), 6.55 (1H, brs), 4.04 (2H, q, J=7.3Hz), 3.96 (4H, m), 3.71 (4H, m), 1.42 (3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 510 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1722, 1645, 1506, 1489, 1225.

実施例 124 4-(3-エチル-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-g] キナゾリン-8-イル) -N-(4-フェノキシフェニル) -1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 124)

実施例 109 で得られた N-(4-フェノキシフェニル) -4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル) -1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 109) 394.8mg (0.77mmol) のエタノール 8ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 60mg を加え、水素気流下、7.5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した。得られた残渣を水 10ml、濃塩酸 1ml および酢酸 10ml の混合溶媒に溶解し、これに氷冷下で亜硝酸ナトリウム 106.2mg (1.54mmol) を加え、同温度で 4 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物

119.3mg(0.24mmol) を無色結晶として得た。

収率: 31%

融点: 167-168 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.73(1H, s), 8.03(1H, s), 7.38-7.27(5H, m), 7.06(1H, m), 6.99-6.95(4H, m), 6.78(1H, brs), 4.80(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.01-3.97(4H, m), 3.83-3.80(4H, m), 1.71(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 495 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1545, 1504, 1487, 1416, 1350, 1223, 1211, 991.

以下の実施例 125 ~ 136 においては、実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

実施例 125 N-ベンジル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 125)

収率: 61%

融点: 187-189 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.34-7.30(5H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 5.98(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.90(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.12-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 424 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1541, 1504, 1479, 1433, 1340, 1244, 1209, 989.

実施例 126 (d1)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-フェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 126)

収率: 81%

融点: 98-99 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.41-7.25(5H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 5.93(1H, brd, $J=7.3\text{Hz}$), 5.85(1H, dq, $J=7.3\text{Hz}$, 6.6Hz), 4.09-4.06(4H, m),

4.01 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.86-3.83 (4H, m), 1.63 (3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 438 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1475, 1429, 1348, 1240, 1211, 1136, 991, 700.

実施例 1 2 7 (S) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N -
(1 - フェニルエチル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 2 7)

収率: 77%

融点: 191-192 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.37-7.26 (5H, m), 7.25 (1H, s), 7.09 (1H, s), 5.06 (1H, dq, J=6.9Hz, 6.6Hz), 4.98 (1H, brd, J=6.6Hz), 4.02 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.66-3.63 (8H, m), 1.52 (3H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1618, 1574, 1535, 1504, 1473, 1437, 1394, 1348, 1250, 1213, 1134, 993.

実施例 1 2 8 (R) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N -
(1 - フェニルエチル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 2 8)

収率: 72%

融点: 189-190 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.36-7.23 (5H, m), 7.27 (1H, s), 7.09 (1H, s), 5.06 (1H, dq, J=7.3Hz, 6.6Hz), 4.81 (1H, d, J=7.3Hz), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.69-3.61 (8H, m), 1.53 (3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1535, 1504, 1473, 1437, 1394, 1348, 1331, 1252, 1213, 1134, 993.

実施例 1 2 9 (S) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N -
(1 - フェニルエチル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 2 9)

収率: 88%

融点: 98-100 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.40-7.28(5H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 5.85-5.81(2H, m), 4.09-4.06(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 1.63(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 438($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1506, 1475, 1429, 1348, 1240, 1209.

実施例 130 (R)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-フェニルエチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物130)

収率: 82%

融点: 99-101 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.41-7.26(5H, m), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 5.93-5.81(2H, m), 4.09-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 1.63(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

FAB-Mass: 438($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1475, 1429, 1346, 1240, 1209, 1136, 991, 935, 849, 700.

実施例 131 (S)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物131)

収率: 71%

融点: 167-168 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.34-7.23(5H, m), 7.14(1H, s), 7.08(1H, s), 4.98(1H, brd, $J=7.3\text{Hz}$), 4.83(1H, dt, $J=7.3\text{Hz}$, 5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.76(3H, s), 3.67-3.65(4H, m), 3.61-3.57(4H, m), 3.16(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

FAB-Mass: 480($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1749, 1624, 1576, 1541, 1504, 1475, 1437, 1350, 1211, 993.

実施例 132 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(1-ナ

フチルメチル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 3 2)

収率: 100%

融点: 164-165 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.58(1H, s), 8.02(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.88-7.79(2H, m), 7.57-7.29(4H, m), 7.19(1H, s), 7.05(1H, s), 5.97(1H, brt, $J=4.3\text{Hz}$), 5.28(2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.05-4.01(4H, m), 3.98(3H, s), 3.95(3H, s), 3.80-3.76(4H, m).

FAB-Mass: 474($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1537, 1506, 1429, 1344, 1249, 1207, 1134, 989, 933, 879, 858, 791, 768.

実施例 1 3 3 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (ジフェニルメチル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 3 3)

収率: 89%

融点: 128-129 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.36-7.23(11H, m), 7.09(1H, s), 7.00(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.27(1H, brd, $J=7.3\text{Hz}$), 4.13-4.08(4H, m), 4.00(3H, s), 3.96(3H, s), 3.86-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 500($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1504, 1473, 1450, 1427, 1340, 1236, 1207, 993, 698.

実施例 1 3 4 (d 1) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (1, 2 - ジフェニルエチル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 3 4)

収率: 97%

融点: 168-169 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.33-7.18(9H, m), 7.11-7.07(3H, m), 5.97-5.91(2H, m), 4.05-3.93(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.81-3.79(4H, m), 3.36-3.18(2H, m).

FAB-Mass: 514($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1531, 1504, 1473, 1429, 1342, 1236, 1211, 993, 933, 856, 702.

実施例 1 3 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フェニルプロピル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 3 5)

収率: 74%

融点: 147-148 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.34-7.21(6H, m), 7.08(1H, s), 5.53(1H, brt, J=4.9Hz), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.74(10H, m), 2.75(2H, t, J=7.3Hz), 2.04(2H, tt, J=7.3Hz, 6.6Hz).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1549, 1504, 1473, 1450, 1429, 1350, 1240, 1211, 991.

実施例 1 3 6 N-(2-アントリル)-1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 3 6)

収率: 100%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.37(1H, s), 8.29(1H, s), 7.98-7.93(3H, m), 7.70-7.54(2H, m), 7.48-7.38(3H, m), 7.26(1H, s), 7.06(1H, s), 4.13-4.03(4H, m), 4.02(3H, s), 3.96(3H, s), 3.86-3.79(4H, m).

FAB-Mass: 510(M⁺ +1)

実施例 1 3 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-メチル-N-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 3 7)

実施例 1 1 6 のジフェニルカルバモイルクロライドの代わりに対応するN-メチル-N-フェニルカルバモイルクロライドを用いることにより目的化合物を得た。

収率: 95%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.39-7.31(2H, m), 7.22(1H, s), 7.21-7.11(3H, m), 7.02(1H, s), 4.01(3H, s), 3.95(3H, s), 3.46(8H, m), 3.28(3H, s).

FAB-Mass: 408 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1570, 1506, 1430, 1344, 991.

以下の実施例 138～149においては、実施例1のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 138 N-シクロヘキシルメチル-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 138)

収率: 73%

融点: 170-171 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.25(1H, s), 7.12(1H, s), 5.86(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.12-4.08(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 3.56(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 5.3Hz), 1.78-1.65(6H, m), 1.32-1.14(3H, m), 1.05-0.92(2H, m).

FAB-Mass: 430 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2924, 2852, 1578, 1541, 1506, 1477, 1427, 1338, 1247, 1209, 1136, 993, 933, 852.

実施例 139 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[(3a α , 4 β , 5 β , 7 β , 7a α)-ヘキサヒドロ-4,7-メタノ-5-(1H-インデニル)]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 139)

収率: 90%

融点: 130-133 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 5.77-5.70(2H, m), 5.41(1H, m), 4.29(1H, m), 4.06(4H, m), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 3.16-0.97(10H, m).

FAB-Mass: 466 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1504, 1473, 1429, 1346, 1240, 1209, 993, 935, 856.

実施例 140 (d1)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N

—(2-テトラヒドロピラニル)—1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 1 4 0)

収率: 87%

融点: 199-200 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 5.44(1H, d, J=8.9Hz), 5.09(1H, ddd, J=10.6Hz, 8.9Hz, 2.0Hz), 4.05-4.03(4H, m), 3.99(3H, s), 3.68-3.59(9H, m), 1.93-1.81(2H, m), 1.68-1.38(4H, m).

FAB-Mass: 402(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2935, 2862, 1624, 1541, 1535, 1502, 1479, 1431, 1350, 1247, 1211, 1134, 1078, 1032, 997, 939, 872.

実施例 1 4 1 (d 1) —4—(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)—N-テトラヒドロフルフリル-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 1 4 1)

収率: 88%

融点: 195-196 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.17(1H, brt, J=5.9Hz), 4.21-4.08(6H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.92-3.74(6H, m), 3.45(1H, m), 2.09-1.88(3H, m), 1.62(1H, m).

FAB-Mass: 418(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1543, 1504, 1471, 1417, 1350, 1240, 1209, 1136, 1066, 989, 931, 875, 843.

実施例 1 4 2 4—(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)—N—(2-モルホリノエチル)—1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物 1 4 2)

収率: 70%

融点: 79-81 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.26(1H, s), 7.12(1H, s), 6.55(1H, brt, J=3.6Hz), 4.10-4.06(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.86(4H, m), 3.77-3.70(6H, m), 2.66-2.62(2H, m), 2.52-2.49(4H, m).

FAB-Mass: 447 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1578, 1506, 1477, 1429, 1350, 1238, 1209, 1114, 991.

実施例 1 4 3 N-シンナモイル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 4 3)

収率: 30%

融点: 184-186 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, brs), 8.70 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.55-7.51 (2H, m), 7.43-7.38 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.39-4.30 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.97-3.90 (6H, m).

FAB-Mass: 464 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1668, 1618, 1578, 1502, 1477, 1429, 1354, 1336, 1242, 1209, 1184, 1134, 987.

実施例 1 4 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 4 4)

収率: 79%

融点: 218-219 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.20-7.13 (2H, m), 7.10 (1H, s), 6.86 (1H, m), 6.76 (1H, brs), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.72 (8H, m), 2.31 (3H, s).

FAB-Mass: 408 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1632, 1545, 1506, 1477, 1425, 1400, 1350, 1248, 1209, 995.

実施例 1 4 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 4 5)

収率: 78%

融点: 199-201 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.72 (1H, brs), 7.24 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.08 (1H, s), 7.00-6.96 (3H, m), 4.06-4.04 (4H, m), 4.01 (3H,

s), 3.98(3H, s), 3.83-3.79(4H, m), 2.33(3H, s).

FAB-Mass: 424($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1533, 1502, 1473, 1446, 1421, 1385, 1335, 1240, 1211, 1134, 1018, 991, 931, 851.

実施例 1 4 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 4 6)

収率: 82%

融点: 204-205 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.82(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.13(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.10(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.08-4.05(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.83-3.79(4H, m), 2.31(3H, s).

FAB-Mass: 424($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1578, 1541, 1504, 1473, 1446, 1390, 1342, 1244, 1209, 991.

実施例 1 4 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 4 7)

収率: 89%

融点: 202-204 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.28(1H, s), 7.26(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 5.84(1H, brt, $J=4.3\text{Hz}$), 4.85(2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.10-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 2.35(3H, s).

FAB-Mass: 438($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1539, 1504, 1477, 1431, 1348, 1238, 1205, 991.

実施例 1 4 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-エチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 4 8)

収率: 78%

融点: 207-208 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.27-7.24 (2H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 7.11 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.63 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.74 (8H, m), 2.62 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

FAB-Mass: 421 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1543, 1504, 1475, 1429, 1240, 1209, 996.

実施例 1 4 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-エチルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 4 9)

収率: 79%

融点: 195-197 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.61 (1H, brs), 7.31-7.22 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.01-6.99 (3H, m), 4.07-4.03 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.83-3.79 (4H, m), 2.63 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

FAB-Mass: 438 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1578, 1533, 1506, 1473, 1421, 1335, 1240, 1211, 1134, 1018, 991, 930, 849.

実施例 1 5 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジニルチオカルボキサミド (化合物 1 5 0)

ジ-tert-ブチルジカーボネート 2.05g (9.39mmol) のジクロロメタン 30ml 溶液に、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン 108mg (0.88mmol) を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、3-イソプロピルアニリン 1.26ml (8.95mmol) を加え、更に室温で 30 分間攪拌した。反応液に、南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1 9 6 8) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルチオカルボキサミド 548mg (2.00mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 63%

融点: 196-197 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.27-7.20 (4H, m), 7.12 (1H, s), 6.94 (1H,

dd, $J=7.3\text{Hz}$, 1.6Hz), $6.42(1\text{H, brs})$, $4.04(3\text{H, s})$, $4.00(3\text{H, s})$, $3.76(8\text{H, m})$, $2.89(1\text{H, m})$, $1.25(6\text{H, d, } J=6.9\text{Hz})$.

FAB-Mass: $436(\text{M}^+ + 1)$

IR(KBr錠剤法) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1637, 1521, 1449, 1429, 1238, 1211, 993, 795.

実施例 1 5 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 5 1)

市販の 1, 1'-チオカルボニル-2-(1H)-ピリドン 696mg(3.00mmol) のジクロロメタン 10ml 溶液に, 3-イソプロピルアニリン 0.42ml(2.98mmol) をゆっくりと加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応液に南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1 9 6 8) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 548mg(2.00mmol) を加え, 室温で更に 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し, 飽和食塩水で洗浄, 硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製, クロロホルム-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 39%

融点: 169-171 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: $8.66(1\text{H, s})$, $7.32-7.24(3\text{H, m})$, $7.09(1\text{H, s})$, $7.06-7.00(3\text{H, m})$, $4.07-4.04(4\text{H, m})$, $4.03(3\text{H, s})$, $3.99(3\text{H, s})$, $3.84-3.80(4\text{H, m})$, $2.9(1\text{H, m})$, $1.25(6\text{H, d, } J=6.9\text{Hz})$.

FAB-Mass: $452(\text{M}^+ + 1)$

IR(KBr錠剤法) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1539, 1506, 1479, 1429, 1238, 1209, 993, 797.

実施例 1 5 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 5 2)

フェニルイソシアネートの代わりに、対応する 4-イソプロピルフェニルイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 84%

融点: 194-195 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.56 (1H, brs), 7.28 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.12 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, s), 4.08-4.04 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.84-3.81 (4H, m), 2.89 (1H, m), 1.23 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 452 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1541, 1510, 1475, 1446, 1425, 1390, 1342, 1250, 1211, 1136, 1016, 991, 937.

実施例 1 5 3 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルベンジル)-1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 1 5 3)

実施例 1 1 9 の 2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する 4-イソプロピルベンジルアミンを用いることにより目的化合物を得た。

収率: 31%

融点: 135-136 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.27 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, s), 4.88 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.43 (2H, d, J=5.3Hz), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.70-3.63 (8H, m), 2.90 (1H, m), 1.24 (6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 450 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1628, 1545, 1502, 1471, 1431, 1352, 1254, 1207, 1134, 993, 852, 798.

実施例 1 5 4 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルベンジル)-1-ピペラジニチオカルボキサミド (化合物 1 5 4)

チオホスゲン 0.181ml (2.37mmol) のジクロロメタン 10ml 溶液に、氷冷下 4-イソプロピルベンジルアミン 353.1mg (2.37mmol) およびトリエチルアミン 0.76ml (5.45mmol) をゆっくり加えた。同温度で 1.5 時間攪拌した後、南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 500mg (1.82mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合

物を無色結晶として得た。

収率: 86%

融点: 178-179 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.35-7.20(5H, m), 7.10(1H, s), 5.91(1H, br), 4.85(2H, d, J=4.6Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 2.90(1H, m), 1.24(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 466(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2872, 1541, 1506, 1475, 1429, 1346, 1236, 1205, 1136, 991, 935.

実施例 1 5 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソブチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 5 5)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-イソブチル安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 61%

融点: 215-217°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.28(2H, d, J=7.6Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 7.09(2H, d, J=7.6Hz), 6.37(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m), 2.43(2H, d, J=6.9Hz), 1.83(1H, m), 0.89(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 398(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1573, 1502, 1415, 1245, 1211, 1133, 993, 846.

実施例 1 5 6 N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 5 6)

4-モルホリノアニリンの代わりに対応する4-tert-ブチルアニリンを用いること以外は実施例 1 1 7と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 20%

融点: 109-111 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.43(1H, brs), 7.37-7.28(5H, m), 7.13(1H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77-3.75(8H, m), 1.30(9H, s).

FAB-Mass: 450 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1662, 1508, 1475, 1429, 1354, 1246, 1211, 993.

実施例 1 5 7 N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 5 7)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-tert-ブチルベンジルアミンを用いること以外は実施例 1 5 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 91%

融点: 104-105 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.37(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22(1H, s), 7.10(1H, s), 6.11(1H, brt, $J=4.3\text{Hz}$), 4.86(2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.12-4.06(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 1.31(9H, s).

FAB-Mass: 480 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1508, 1475, 1431, 1350, 1240, 1209.

実施例 1 5 8 N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 5 8)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-ジフルオロメトキシ安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 15%

融点: 190-192 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.37(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 7.08(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.50(1H, brs), 6.46(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.76(8H, m).

FAB-Mass: 460 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1646, 1573, 1538, 1508, 1436, 1234, 1209, 1132, 1027, 993, 927, 846, 777.

実施例 1 5 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物

159)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 82%

融点: 117-119 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 8.18(1H, brs), 7.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, s), 7.09(1H, s), 4.12-4.07(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 478(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1581, 1508, 1479, 1430, 1325, 1207, 1162, 1113, 1066, 993.

実施例160 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物160)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメチルベンジルアミンを用いること以外は実施例119と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 60%

融点: 195-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.3Hz), 7.44(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 5.10(1H, brt, J=5.6Hz), 4.52(2H, d, J=5.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.65(8H, m).

FAB-Mass: 476(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1620, 1504, 1475, 1429, 1327, 1255, 1211, 1161, 1111, 1066, 993.

実施例161 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物161)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメチルベンジルアミンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 99%

融点: 216-217 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.07 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 5.01 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.14-4.10 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.89-3.85 (4H, m).

FAB-Mass: 492 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1531, 1500, 1473, 1429, 1329, 1234, 1207, 1159, 1113, 1066, 989.

実施例 162 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 162)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 180-181 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.67 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41-7.28 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.77-3.71 (8H, m).

FAB-Mass: 462 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1647, 1554, 1502, 1471, 1431, 1335, 1244, 1207, 1124, 993.

実施例 163 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 163)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-トリフルオロメチルフェニル

イソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 86%

融点: 171-172 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.54(1H, brs), 7.48-7.41(3H, m), 7.27(1H, s), 7.27(1H, d, J=2.3Hz), 7.10(1H, s), 4.16-4.11(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 478(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1543, 1506, 1477, 1431, 1333, 1238, 1211, 1165, 1119, 995.

実施例 164 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ビニルフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 164)

4-ビニル安息香酸 1.48g(10.0mmol)のトルエン 20ml 懸濁液に、トリエチルアミン 1.39ml(10.0mmol)およびジフェニルリン酸アジド 2.15ml(10.0mmol)を加えた。70°Cで2時間加熱攪拌後、反応液に南アフリカ特許 67 065 12 (1968)に記載の方法で得られる6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 548mg(2.00mmol)を加え、更に1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 54%

融点: 214-216°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.36(4H, s), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.65(1H, dd, J=17.5Hz, 10.9Hz), 6.50(1H, brs), 5.67(1H, d, J=17.5Hz), 5.18(1H, d, J=10.9Hz), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 420(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1619, 1577, 1504, 1477, 1421, 1303, 1236, 1211, 1039, 991, 939, 910.

実施例 1 6 5 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロペニルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 6 5)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-イソプロペニルベンジルアミンを用いること以外は実施例 2 6 3 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 17%

融点: 123-124°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.37 (1H, s), 5.09 (1H, s), 4.79 (1H, br), 4.46 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.71-3.68 (4H, m), 3.66-3.63 (4H, m), 2.15 (3H, s).

FAB-Mass: 476 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1621, 1540, 1506, 1429, 1351, 1253, 1209, 991, 846.

実施例 1 6 6 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロペニルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 6 6)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-イソプロペニルベンジルアミンを用いること以外は実施例 1 5 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 21%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 5.70 (1H, br), 5.36 (1H, s), 5.11 (1H, s), 4.89 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.11-4.07 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.84 (4H, m), 2.16 (3H, s).

実施例 1 6 7 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-{4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジル}-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 6 7)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジルアミンを用いること以外は実施例 2 6 3 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 16%

融点: 168-169℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.78 (1H, brt, $J=4.9\text{Hz}$), 4.45 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.71-3.68 (4H, m), 3.66-3.63 (4H, m), 1.91 (3H, s), 1.86 (3H, s).

FAB-Mass: 462 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1623, 1542, 1504, 1436, 1427, 1253, 1209, 991, 848.

実施例 168 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-{4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジル}-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 168)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-[1-(2-メチル-1-プロペニル)]ベンジルアミンを用いること以外は実施例 154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 31%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 6.25 (1H, s), 5.70 (1H, br), 4.87 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.11-4.07 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.85 (4H, m), 1.91 (3H, s), 1.87 (3H, s).

以下の実施例 169~171においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 169 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[トランス-4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 169)

収率: 83%

融点: 106-109℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 7.53 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.18 (2H, d,

J=8.6Hz), 7.10(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(1H, s), 4.07-4.03(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 2.43(1H, tt, J=12.2Hz, 3.0Hz), 1.91-1.84(4H, m), 1.48-1.15(7H, m), 1.10-0.95(2H, m), 0.90(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 534(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2920, 1576, 1506, 1473, 1427, 1236, 1209, 1134, 1014, 991, 854.

実施例 170 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-{4-[1-(4-ヘキシルピシクロ[2.2.2]オクチル)]フェニル}-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 170)

収率: 70%

融点: 148-149 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.45(1H, brs), 7.28(2H, d, J=6.9Hz), 7.28(2H, d, J=6.9Hz), 7.25(1H, s), 7.08(1H, s), 4.06-4.03(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 1.83-1.74(6H, m), 1.49-1.44(6H, m), 1.31-1.13(10H, m), 0.89(3H, t, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 602(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2927, 2854, 1508, 1483, 1473, 1454, 1430, 1332, 1238, 1215, 1138, 995, 941, 854.

実施例 171 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フルオロベンジル)-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 171)

収率: 75%

融点: 100-102 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.32(1H, m), 7.28(1H, s), 7.27-6.95(4H, m), 6.09(1H, brt, J=5.0Hz), 4.93(2H, d, J=5.0Hz), 4.14-4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 442(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1579, 1506, 1481, 1450, 1435, 1338, 1250, 1206, 1138, 991.

実施例 1 7 2 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 7 2)

2 - ピコリルアミンの代わりに対応する 4 - フルオロベンジルアミンを用いること以外は実施例 2 6 3 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 53%

融点: 200-201°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.31(2H, m), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 7.04(2H, m), 4.86(1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.43(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.68(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 426 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1475, 1429, 1350, 1240, 1209, 1136, 991.

以下の実施例 1 7 3 ~ 1 8 2 においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 1 7 3 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 7 3)

収率: 78%

融点: 217-218 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.33(2H, m), 7.23(1H, s), 7.10(1H, s), 7.02(2H, m), 6.14(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.88(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.12-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 442 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1533, 1506, 1477, 1452, 1431, 1406, 1327, 1236, 1211, 1136, 991, 937, 864.

実施例 1 7 4 (d 1) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - [1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 7 4)

収率: 84%

融点: 95-97 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.34(2H, dd, J=6.9Hz, 5.0Hz), 7.22(1H, s), 7.10(1H, s), 7.00(2H, dd, J=8.9Hz, 6.9Hz), 6.13(1H, brd, J=7.6Hz), 5.84(1H, dq, J=7.6Hz, 6.9Hz), 4.09-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.86-3.85(4H, m), 1.60(3H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 456(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1508, 1475, 1429, 1348, 1209, 993, 839.

実施例 175 N-(3-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 175)

収率: 79%

融点: 222-224 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 8.78(1H, brs), 8.67(1H, s), 7.35(2H, m), 7.28-7.26(2H, m), 7.16-7.13(2H, m), 4.17-4.16(4H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.87-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 446(M⁺ +3), 444(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1522, 1508, 1479, 1426, 1317, 1238, 1213, 994.

実施例 176 N-(2-クロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 176)

収率: 89%

融点: 175-176 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.51(1H, dd, J=6.9Hz, 2.3Hz), 7.37(1H, dd, J=6.6Hz, 1.7Hz), 7.30-7.23(3H, m), 7.10(1H, s), 6.32(1H, brt, J=5.6Hz), 5.01(2H, d, J=5.6Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 460(M⁺ +3), 458(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1549, 1504, 1481, 1429, 1348, 1240, 1207, 1136, 991, 847.

実施例 177 N-(3-クロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-

キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 7 7)

収率: 98%

融点: 117-119 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60(1H, s), 7.30-7.20(5H, m), 7.08(1H, s), 6.30(1H, brt, J=5.3Hz), 4.89(2H, d, J=5.3Hz), 4.12-4.07(4H, m), 3.99(3H, s), 3.96(3H, s), 3.85-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 460(M⁺ +3), 458(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1483, 1437, 1406, 1354, 1329, 1254, 1205, 991, 858.

実施例 1 7 8 N - (4 - クロロベンジル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 1 7 8)

収率: 76%

融点: 203-204 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.32-7.18(5H, m), 7.09(1H, s), 5.04(1H, brt, J=5.6Hz), 4.43(2H, d, J=5.6Hz), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.70-3.68(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 444(M⁺ +3), 442(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1541, 1504, 1475, 1429, 1350, 1255, 1211, 993.

実施例 1 7 9 N - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 1 7 9)

収率: 15%

融点: 166-168 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.78(1H, br), 8.69(1H, s), 7.82(2H, d, J=8.2Hz), 7.47(2H, d, J=8.2Hz), 7.28(1H, s), 7.10(1H, s), 4.41(2H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.89(6H, m).

FAB-Mass: 474(M⁺ +3), 472(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1670, 1579, 1504, 1425, 1350, 1242, 1211, 1096, 1016, 991, 851, 750.

実施例 180 N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 180)

収率: 74%

融点: 106-109 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.29(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.17(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 5.73(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 4.01-3.91(6H, m), 3.98(3H, s), 3.85-3.81(4H, m), 2.97(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 474 ($\text{M}^+ + 3$), 472 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1579, 1506, 1487, 1429, 1344, 1240, 1213, 1012, 993.

実施例 181 N-(3-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 181)

収率: 81%

融点: 220-222 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.51(1H, brs), 7.37(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.32-7.14(4H, m), 7.09(1H, s), 4.10-4.06(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.86-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 490 ($\text{M}^+ + 3$), 488 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1572, 1508, 1477, 1425, 1315, 1236, 1213, 993, 870.

実施例 182 N-(4-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 182)

収率: 78%

融点: 170-171 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.63(1H, brs), 7.45(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.11(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 4.10-4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.85-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 490 ($\text{M}^+ + 3$), 488 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1504, 1473, 1425, 1344, 1209.

実施例 183 N-(4-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-メチル-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 183)

実施例 45 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 1.01g (2.15mmol) のジメチルホルムアミド 15ml 溶液に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム 171.9mg (4.30mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル 0.27ml (4.34mmol) を加え、室温で終夜攪拌した後、反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 81%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.47(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.04(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.02(1H, s), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 3.51-3.43(8H, m), 3.25(3H, s).

FAB-Mass: 488 ($\text{M}^+ + 3$), 486 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 184 N-(4-ブロモベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 184)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する 4-ブロモベンジルアミンを用いること以外は実施例 119 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 55%

融点: 211-212 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.45(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.21(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 4.99(1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.41(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.70-3.63(8H, m).

FAB-Mass: 488 ($\text{M}^+ + 3$), 486 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1626, 1574, 1539, 1504, 1473, 1429, 1352, 1255, 1209, 1134, 993.

実施例 185 N-(4-ブロモベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-

キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 185)

参考例 6 で得られた 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボン酸クロリド 502.3mg (1.42mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、トリエチルアミン 1.00ml (7.17mmol) および 4 - ブロモベンジルアミン・塩酸塩 950mg (4.27mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 76%

融点: 217-218 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.2Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2Hz), 7.21 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.29 (1H, brt, J=5.0Hz), 4.87 (2H, d, J=5.0Hz), 4.11-4.09 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m).

FAB-Mass: 504 (M⁺ +3), 502 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1533, 1498, 1473, 1425, 1394, 1319, 1234, 1207, 1134, 989, 935, 864, 795.

以下の実施例 186 ~ 197 においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 186 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3 - ヨードフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 186)

収率: 93%

融点: 205-208 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.77 (1H, brs), 7.38-7.32 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.00-6.93 (2H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.72 (8H, m).

FAB-Mass: 520 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1578, 1506, 1475, 1419, 1238, 1209, 995.

実施例 187 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3 - フ

ルオロ-4-メチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物187)

収率: 87%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.67(1H, brs), 7.27(2H, m), 7.12(1H, s), 7.05(2H, m), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.76-3.73(8H, m), 2.20(3H, s).

FAB-Mass: 426(M^+ +1)

実施例188 N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物188)

収率: 91%

融点: 217-218 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.45(1H, brs), 7.42(1H, s), 7.23(1H, s), 7.18(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.08(1H, s), 7.07(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.72-3.70(8H, m), 2.26(3H, s).

FAB-Mass: 424(M^+ +3), 422(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1576, 1502, 1471, 1429, 1400, 1244, 1207, 993.

実施例189 N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物189)

収率: 79%

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 9.71(1H, brs), 8.56(1H, s), 7.91(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.72(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.66(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.16(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.87(4H, m).

FAB-Mass: 514(M^+ +3), 512(M^+ +1)

実施例190 N-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物190)

収率: 85%

融点: 108-110 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.35-7.12(3H, m), 7.23(1H, s), 7.10(1H,

s), 6.13(1H, brt, J=5.3Hz), 4.93(2H, d, J=5.3Hz), 4.12-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 474($M^+ + 3$), 472($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1504, 1477, 1429, 1350, 1240, 1209, 1136, 993.

実施例 191 N-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 191)

収率: 74%

融点: 160-161 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, brs), 7.27(1H, s), 7.24(1H, d, J=2.6Hz), 7.09(1H, s), 6.92(1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 4.10-4.06(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 2.38(3H, s).

FAB-Mass: 504($M^+ + 3$), 502($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1504, 1477, 1429, 1319, 1209, 993.

実施例 192 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 192)

収率: 82%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.42(1H, m), 7.30-7.24(2H, m), 7.09(1H, s), 7.05-6.97(2H, m), 4.01(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 430($M^+ + 1$)

実施例 193 N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 193)

収率: 93%

融点: 200-201 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.52(1H, dd, J=6.6Hz, 2.6Hz), 7.25(1H, s), 7.21(1H, ddd, J=8.9Hz, 6.9Hz, 2.6Hz), 7.11(1H, brs), 7.10(1H, s), 7.03(1H, dd, J=8.9Hz, 8.6Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 448($M^+ + 3$), 446($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1535, 1506, 1473, 1454, 1412, 1244, 1209, 1136, 993, 852, 814.

実施例 194 N-(4-ブromo-3-クロロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 194)

収率: 89%

融点: 169-172 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 9.07(1H, brs), 8.67(1H, s), 7.59-7.50(2H, m), 7.28-7.23(2H, m), 7.14(1H, s), 4.21-4.19(4H, m), 4.05(3H, s), 4.01(3H, s), 3.88-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 526(M⁺+5), 524(M⁺+3), 522(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1525, 1504, 1471, 1429, 1417, 1313, 1209, 1018, 993.

実施例 195 N-(3,4-ジクロロベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 195)

収率: 91%

融点: 197-200 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 7.40(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, s), 7.21(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.10(1H, s), 6.20(1H, brt, J=5.0Hz), 4.90(2H, d, J=5.0Hz), 4.15-4.10(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.89-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 494(M⁺+3), 492(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1506, 1475, 1446, 1429, 1396, 1346, 1327, 1248, 1207, 1140, 993.

実施例 196 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 196)

収率: 84%

融点: 196-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.46(1H, brs), 7.28(1H, s), 7.15(2H, d,

J=8.9Hz), 7.10(1H, s), 6.88(2H, d, J=8.9Hz), 4.09-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.85-3.82(4H, m), 3.80(3H, s).

FAB-Mass: 440(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1539, 1508, 1431, 1336, 1240, 1209, 1039, 993, 867.

実施例 197 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-メトキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 197)

収率: 85%

融点: 146-147 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.29(1H, m), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.96-6.92(2H, m), 6.86(1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz), 5.73(1H, brt, J=4.6Hz), 4.87(2H, d, J=4.6Hz), 4.11-4.07(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 3.82(3H, s).

FAB-Mass: 454(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1541, 1500, 1477, 1435, 1352, 1327, 1244, 1207, 991.

実施例 198 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 198)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-メトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 263と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 34%

融点: 147-148°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.27(2H, d, J=7.6Hz), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 6.88(2H, d, J=7.6Hz), 4.77(1H, brt, J=5.3Hz), 4.40(2H, d, J=5.3Hz), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.81(3H, s), 3.70-3.67(4H, m), 3.64-3.61(4H, m).

FAB-Mass: 438(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1623, 1575, 1540, 1504, 1429, 1351, 1243, 1209, 1133, 1029, 993, 848.

実施例 199 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メ

トキシベンジル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 199)

実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応する 4 - メトキシベンジルイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

収率: 72%

融点: 201-204 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.30(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 6.90(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.69(1H, brt, $J=4.3\text{Hz}$), 4.82(2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.10-4.06(4H, m), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 3.82(3H, s).

FAB-Mass: 454($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1506, 1477, 1449, 1431, 1346, 1248, 1209, 991.

実施例 200 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - エトキシベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 200)

2 - ピコリルアミンの代わりに対応する 4 - エトキシベンジルアミンを用いることに以外は実施例 263 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 39%

融点: 176-177°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.26(1H, s), 7.25(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.09(1H, s), 6.87(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.75(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.39(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.04(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.69-3.67(4H, m), 3.64-3.62(4H, m), 1.41(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 452($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1629, 1575, 1527, 1429, 1234, 1209, 1043, 995.

実施例 201 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - プロポキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 201)

4 - ビニル安息香酸の代わりに対応する 4 - プロポキシ安息香酸を用いること以外は実施例 164 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 67%

融点: 218-220℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.35 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.89 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.74 (8H, m), 1.79 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

FAB-Mass: 452 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1573, 1508, 1473, 1419, 1234, 1211, 1133, 993.

実施例 202 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロポキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 202)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-イソプロポキシ安息香酸を用いること以外は実施例 164 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 67%

融点: 220-222℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.35 (1H, brs), 4.49 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.74 (8H, m), 1.31 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 452 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1573, 1535, 1504, 1473, 1234, 1211, 1133, 993.

実施例 203 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 203)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 263 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 31%

融点: 176-177℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 4.93 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.47 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.71-3.69 (4H, m), 3.66-3.64 (4H, m).

FAB-Mass: 492 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1629, 1573, 1540, 1504, 1473, 1430, 1249, 1209, 1135.

993.

実施例 204 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 204)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 154 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 95%

融点: 131-132 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.40(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.10(1H, s), 6.00(1H, brt, J=4.9Hz), 4.94(2H, d, J=4.9Hz), 4.13-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.88-3.84(4H, m).

FAB-Mass: 508(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1508, 1477, 1431, 1350, 1263, 1213, 1163, 991.

実施例 205 N-(3,4-ジメトキシベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 205)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3,4-ジメトキシベンジルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 82%

融点: 196-197 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 6.90-6.83(3H, m), 5.78(1H, brt, J=4.6Hz), 4.82(2H, d, J=4.6Hz), 4.11-4.07(4H, m), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.88(3H, s), 3.88(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 484(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1516, 1504, 1477, 1431, 1352, 1263, 1236, 1209, 1137, 1028, 991, 849.

実施例 206 N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(6,

7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物206)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 71%

融点: 98-100 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 6.84-6.75(3H, m), 5.69(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 4.01-3.93(6H, m), 3.98(3H, s), 3.88(3H, s), 3.87(3H, s), 3.84-3.80(4H, m), 2.93(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 498($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1475, 1429, 1344, 1261, 1236, 1211, 1138, 1028, 993.

実施例207 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物207)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.78(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.09(1H, s), 6.84(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.3Hz), 4.69(1H, m), 4.09-4.04(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.95-3.81(4H, m), 3.81(3H, s), 1.98-1.76(6H, m), 1.58(2H, m).

FAB-Mass: 524($\text{M}^+ + 1$)

以下の実施例208~212においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 208 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 208)

収率: 72%

融点: 113-114 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 6.87(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.3Hz), 6.77(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.95(2H, s), 5.89(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.79(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.11-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 468($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1579, 1504, 1483, 1452, 1352, 1238, 1215, 1038, 991, 935, 849.

実施例 209 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 209)

収率: 81%

融点: 165-166 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.56(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.09(1H, s), 6.81(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.74(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23-4.22(4H, m), 4.07-4.04(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.83-3.81(4H, m).

FAB-Mass: 468($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1533, 1508, 1479, 1433, 1340, 1246, 1207, 1068, 991.

実施例 210 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(6,7,9,10,12,13,15,16-オクタヒドロ-5,8,11,14,17-ペンタオキサベンゾシクロペンタデセニル)]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 210)

収率: 15%

融点: 163-164 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.25(1H, s), 7.19(1H, s), 7.09(1H, s), 6.79-6.76(2H, m), 6.65(1H, brs), 4.14-4.09(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.91-3.86(4H, m), 3.75(16H, m).

FAB-Mass: 584 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1572, 1512, 1506, 1477, 1425, 1352, 1242, 1211, 1134, 996, 856, 800.

実施例 2 1 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19-デカヒドロ-5, 8, 11, 14, 17, 20-ヘキサオキサベンゾシクロオクタデセニル)]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 1 1)

収率: 39%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.28-7.26(2H, m), 7.20(1H, brs), 7.11(1H, s), 6.89(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.0Hz), 6.72(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.09(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.86(4H, m), 3.74-3.67(20H, m).

FAB-Mass: 628 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 2 1 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 1 2)

収率: 100%

融点: 198-199 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.78(1H, brs), 6.72(2H, s), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.82(6H, s), 3.82(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 484 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1630, 1606, 1506, 1452, 1425, 1236, 1209, 1126, 997.

実施例 2 1 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 1 3)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する 3, 4, 5-ト

リメトキシベンジルアミンを用いること以外は実施例 119 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 53%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.28(1H, s), 7.10(1H, s), 6.56(2H, s), 4.93(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.40(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86(3H, s), 3.81(6H, s), 3.68-3.67(8H, m).

FAB-Mass: 498 ($M^+ + 1$)

実施例 214 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ヒドロキシメチルベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 214)

南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 1.50mg (5.48mmol) のジメチルホルムアミド 40ml 溶液に、4-(クロロメチル)フェニルイソシアネート 1.10g (6.56mmol) を加え、室温で終夜攪拌後した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 25%

融点: 228-229 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.38-7.32(5H, m), 7.11(1H, s), 6.68(1H, br), 4.64(2H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.73(8H, m), 1.74(1H, br).

FAB-Mass: 424 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 3125, 1657, 1597, 1529, 1508, 1470, 1423, 1360, 1308, 1230, 1205, 991, 931, 854.

実施例 215 (d1)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 215)

水素化ホウ素ナトリウム 38mg (1.0mmol) のイソプロピルアルコール 50ml 懸濁液に、実施例 87 で得られた N-(4-アセチルフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 435mg (1.00mmol)

を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をクロロホルムに溶解させ、1規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 98%

融点: 228-230 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.36(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.32(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.43(1H, brs), 4.87(1H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m), 1.48(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 398($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 3330, 1664, 1577, 1506, 1475, 1417, 1241, 1211, 1137, 993.

実施例 2 1 6 N-(4-アセトキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 1 6)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-アセトキシ安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 67%

融点: 197-199 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.39(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 7.04(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.45(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m), 2.29(3H, s).

FAB-Mass: 452($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1730, 1631, 1505, 1450, 1429, 1241, 1211, 993, 916, 848.

実施例 2 1 7 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 1 7)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-メチルチオフェニルイソシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

融点: 180-181 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.56 (1H, s), 7.35 (1H, brs), 7.26 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.05-7.03 (2H, m), 6.97 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.61-3.59 (8H, m), 2.30 (3H, s).

FAB-Mass: 440 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1583, 1537, 1504, 1477, 1421, 1242, 1209, 993.

実施例 2 1 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メチルチオフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 1 8)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-メチルチオアニリンを用いること以外は実施例 1 5 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

融点: 214-216 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 9.41 (1H, brs), 8.55 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.13-4.02 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.90-3.85 (4H, m), 2.47 (3H, s).

FAB-Mass: 456 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1514, 1433, 1336, 1238, 1211, 993.

実施例 2 1 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エチルチオフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 1 9)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-エチルチオ安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

融点: 208-209 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.32 (4H, s), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.45 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.75 (8H, m), 2.89 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 454 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1573, 1502, 1448, 1436, 1236, 1211, 1135, 991, 846.

実施例 2 2 0 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロメチルチオフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 2 0)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-トリフルオロメチルチオアニリンを用いること以外は実施例 1 5 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 87%

融点: 128-131 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.17(1H, brs), 7.59(2H, d, J=7.9Hz), 7.29(2H, d, J=7.9Hz), 7.23(1H, s), 7.08(1H, s), 4.10-4.07(4H, m), 4.00(3H, s), 3.98(3H, s), 3.86-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 510 (M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1506, 1477, 1458, 1427, 1346, 1238, 1209, 1155, 1128, 1109, 989, 851.

実施例 2 2 1 N-(4-アミノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 2 1)

実施例 7 7 で得られた 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 1.5g (3.7mmol) をエタノール 50ml に懸濁し、10%パラジウム-炭素 500mg を水 10ml とエタノール 10ml に懸濁させて加え、水素気流下、室温で5時間攪拌した。触媒をセライトで濾別した後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 29%

融点: 215-217 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 7.11(1H, s), 6.65(2H, d, J=9.0Hz), 6.26(1H, brs), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s),

3.72 (8H, m), 3.56 (2H, brs).

FAB-Mass: 409 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1556, 1508, 1406, 1257, 1213, 910, 835, 711.

実施例 2 2 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 2 2)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-ジメチルアミノ安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 63%

融点: 252-254 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 6.71 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.31 (1H, brs), 4.03 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.72 (8H, m), 2.91 (6H, s).

FAB-Mass: 437 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1631, 1523, 1504, 1483, 1450, 1348, 1255, 1209, 1135, 993, 937, 848.

実施例 2 2 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 2 3)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する4-ジメチルアミノベンジルアミンを用いること以外は実施例 2 6 3 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 28%

融点: 188-190 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.66 (1H, brt, $J=5.2\text{Hz}$), 4.36 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.70-3.67 (4H, m), 3.63-3.61 (4H, m), 2.95 (6H, s).

FAB-Mass: 451 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1646, 1575, 1521, 1506, 1475, 1430, 1351, 1247, 1213, 1133, 993.

実施例 2 2 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 2 4)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する 4-ジメチルアミノベンジルアミンを用いること以外は実施例 1 8 5 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 71%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.24(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, s), 7.10(1H, s), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 5.73(1H, brt, J=4.3Hz), 4.75(2H, d, J=4.3Hz), 4.08-4.04(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.85-3.81(4H, m), 2.95(6H, s).

FAB-Mass: 467(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1522, 1504, 1475, 1431, 1352, 1327, 1211, 991.

実施例 2 2 5 N-(4-ジエチルアミノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 2 5)

実施例 1 6 4 の 4-ビニル安息香酸の代わりに対応する 4-ジエチルアミノ安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 32%

融点: 221-223 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.26(1H, s), 7.17(2H, d, J=9.0Hz), 7.12(1H, s), 6.64(2H, d, J=9.0Hz), 6.22(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.73(8H, m), 3.32(4H, q, J=6.9Hz), 1.13(6H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 465(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1575, 1506, 1475, 1423, 1351, 1245, 1211, 1133, 993.

実施例 2 2 6 N-(3-アセトアミドフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 2 6)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する 3-アセトアミドフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 92%

融点: 207-208 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 7.90 (1H, s), 7.56 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.09 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.02 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.79 (4H, m), 2.10 (3H, s).

FAB-Mass: 467 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1662, 1574, 1506, 1481, 1429, 1336, 1242, 1225, 1211, 991.

実施例 2 2 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(N, N-ジメチルアミノメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 2 7)

ピペリジンの代わりに対応するジメチルアミンを用いること以外は実施例 1 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 56%

融点: 213-215 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.76 (8H, m), 3.60 (2H, s), 2.38 (6H, s).

FAB-Mass: 451 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1646, 1575, 1504, 1473, 1429, 1241, 1211, 1133, 993, 858, 848.

実施例 2 2 8 N-[4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 2 8)

実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応する 4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 93%

融点: 123-126 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.93(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.9Hz), 7.16(2H, d, J=8.9Hz), 7.09(1H, s), 5.18(1H, br), 4.26(2H, d, J=5.6Hz), 4.07(4H, m), 4.01(3H, s), 3.98(3H, s), 3.82-3.79(4H, m), 1.45(9H, s).

FAB-Mass: 539(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1695, 1583, 1531, 1506, 1479, 1429, 1336, 1252, 1207.

実施例 2 2 9 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェニルアゾフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 2 9)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-フェニルアゾ安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 65%

融点: 244-246 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.94-7.87(4H, m), 7.59-7.42(5H, m), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 6.73(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 498(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1506, 1473, 1436, 1242, 1211, 993, 846.

実施例 2 3 0 N-(4-アジドフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 3 0)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-アジドフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 86%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.57(1H, brs), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, s), 7.10(1H, s), 7.01(2H, d, J=8.6Hz), 4.16-4.09(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.87-3.83(4H, m).

FAB-Mass: 451(M⁺ +1)

実施例 2 3 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニ

トロベンジル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 3 1)

4 - ブロモベンジルアミンの代わりに対応する 4 - ニトロベンジルアミンを用いること以外は実施例 1 8 5 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 85%

融点: 214-216 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 8.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.16(1H, brt, J=5.3Hz), 5.09(2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.14(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.91-3.87(4H, m).
IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1502, 1475, 1427, 1346, 1327, 1234, 1205, 1134, 989, 860.

以下の実施例 2 3 2 ~ 2 4 2 においては、実施例 1 のフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いることにより目的化合物を得た。

実施例 2 3 2 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - ニトロベンゾイル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 3 2)

収率: 27%

融点: 103-105 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.34(2H, d, J=8.9Hz), 8.06(2H, d, J=8.9Hz), 7.29(1H, brs), 7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 4.41(2H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.91(6H, m).

FAB-Mass: 483(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1506, 1475, 1427, 1348, 1244, 1211, 991, 833, 717.

実施例 2 3 3 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 3 3)

収率: 94%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.04(1H, brs), 8.58(1H, s), 8.27(1H, s), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.38(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, s), 7.20(1H, s), 3.94(4H, m),

3.71(4H, m), 3.36(3H, s), 3.36(3H, s), 2.45(3H, s).

FAB-Mass: 453(M^+ +1)

実施例 2 3 4 N-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 3 4)

収率: 89%

融点: 205-206 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.10(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.57(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.26(1H, s), 7.15(1H, s), 4.04(3H, s), 4.02(3H, s), 4.00-3.82(8H, m).

FAB-Mass: 475(M^+ +3), 473(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1686, 1660, 1578, 1508, 1429, 1358, 1335, 1267, 1238, 1209, 991.

実施例 2 3 5 N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 3 5)

収率: 74%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.81(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.15(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.76-7.67(2H, m), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.16(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.87(4H, m).

FAB-Mass: 491(M^+ +3), 489(M^+ +1)

実施例 2 3 6 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,5-ジニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 3 6)

収率: 82%

融点: 273-274 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.60(1H, brs), 8.87(2H, s), 8.58(1H, s), 8.40(1H, s), 7.25(1H, s), 7.20(1H, s), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.76-3.74(8H, m).

FAB-Mass: 484(M^+ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1645, 1535, 1502, 1471, 1427, 1346, 1252, 1209, 1136.

991, 729.

実施例 2 3 7 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4,5-ジメチル-2-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 3 7)

収率: 76%

融点: 213-215 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 10.28(1H, brs), 8.70(1H, s), 8.43(1H, s), 7.98(1H, s), 7.28(1H, s), 7.13(1H, s), 4.04(3H, s), 4.02(3H, s), 3.85-3.78(8H, m), 2.34(3H, s), 2.27(3H, s).

FAB-Mass: 467(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1686, 1578, 1508, 1448, 1329, 1246, 1209, 993.

実施例 2 3 8 N-(3-シアノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 3 8)

収率: 79%

融点: 169-170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.58-7.54(2H, m), 7.48-7.45(2H, m), 7.27(1H, s), 7.27(1H, brs), 7.11(1H, s), 4.17-4.15(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.91-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 435(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2220, 1578, 1541, 1506, 1479, 1429, 1313, 1240, 1211, 993.

実施例 2 3 9 N-(4-シアノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 3 9)

収率: 90%

融点: 274-275 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.15(1H, brs), 8.58(1H, s), 7.70(4H, s), 7.24(1H, s), 7.19(1H, s), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.71-3.70(8H, m).

FAB-Mass: 419(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2222, 1659, 1593, 1524, 1429, 1385, 1360, 1319, 1248, 1234, 1209, 1136, 996, 933, 837.

実施例 2 4 0 N-(4-シアノベンジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 4 0)

収率: 87%

融点: 186-187 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.24(1H, s), 7.11(1H, s), 6.37(1H, brt, J=5.4Hz), 5.03(2H, d, J=5.4Hz), 4.16-4.12(4H, m), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 3.89-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 449(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2220, 1543, 1502, 1475, 1414, 1387, 1333, 1236, 1207, 1134, 1014, 989, 931.

実施例 2 4 1 N-(3-アセチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 4 1)

収率: 71%

融点: 192-193 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.75(1H, d, J=7.6Hz), 7.54-7.43(3H, m), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 4.15-4.11(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.86(4H, m), 2.60(3H, s).

FAB-Mass: 452(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1666, 1541, 1506, 1473, 1448, 1425, 1302, 1236, 1203, 1188, 991.

実施例 2 4 2 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 4 2)

収率: 79%

融点: 256-257 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.69(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.90(2H, d, J=8.3Hz), 7.52(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.13(4H, m), 3.94(3H, s).

3.94(3H, s), 3.85(4H, m), 2.54(3H, s).

FAB-Mass: 452 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1678, 1574, 1506, 1429, 1358, 1319, 1269, 1240, 1211, 1136, 993, 941, 870.

実施例 2 4 3 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-トリフルオロアセチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 4 3)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-トリフルオロアセチル安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 15%

融点: 144-146°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.05(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.11(1H, s), 6.80(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.79(8H, m).

FAB-Mass: 490 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1654, 1641, 1589, 1577, 1506, 1473, 1423, 1232, 1207, 1168, 991, 939, 769.

実施例 2 4 4 N-(4-ブチリルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 4 4)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-ブチリルアニリンを用いること以外は実施例 1 5 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 86%

融点: 218-219 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.69(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.91(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.24(1H, s), 4.14-4.12(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.86-3.85(4H, m), 2.96(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.64(2H, tq, $J=7.3\text{Hz}$), 0.93(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 480 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1680, 1576, 1508, 1462, 1429, 1313, 1238, 1211, 993.

実施例 2 4 5 N-(4-ベンゾイルフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 4 5)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-ベンゾイル安息香酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 55%

融点: 240-241℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9.34 (1H, brs), 8.58 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72 (4H, m), 7.58 (1H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.20 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.73-3.71 (8H, m).

FAB-Mass: 498 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1616, 1508, 1473, 1438, 1238, 1211, 991, 848.

実施例 2 4 6 N-(3-カルボキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 4 6)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-カルボキシフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9.62 (1H, brs), 8.55 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.25 (1H, s), 7.23 (1H, s), 4.16 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.85 (4H, m).

FAB-Mass: 454 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 3360, 1549, 1506, 1431, 1394, 1338, 1211.

実施例 2 4 7 N-(4-カルボキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 4 7)

実施例 8 9 で得られた4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 390mg (0.84mmol) の1,4-ジオキサン 10ml 溶液に、水酸化リチウム・一水和物 70.4mg (1.68mmol) および水 1ml を加え、室温で4.5時間攪拌した。さらに水酸化リチウム・一水和物 70.4mg (1.68mmol) を加え、室温で終夜攪拌した後、溶媒留去し、

残渣に水を加え、4規定塩酸でpHを4に調整し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率：100%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.86 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.20 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.70 (4H, m), 3.42 (4H, m).

FAB-Mass: 438 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 3360, 1601, 1506, 1412, 1385, 1246, 1213, 993.

以下の実施例248および249においては、フェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートあるいはイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例248 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物248)

収率：92%

融点：187-188 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.78-7.71 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.06 (1H, brs), 4.25 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.75 (8H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 466 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1699, 1668, 1539, 1506, 1489, 1431, 1352, 1300, 1242, 1209, 997, 760.

実施例249 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物249)

収率：75%

融点：208-209 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 8.02 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs),

7.27(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.9Hz), 7.08(1H, s), 4.09-4.05(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.91(3H, s), 3.86-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 468(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1716, 1578, 1527, 1508, 1477, 1431, 1284, 1211, 991.

実施例 250 (d1) - 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - N - (4-メチルスルフィニルフェニル) - 1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 250)

実施例 69 で得られた 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - N - (4-メチルチオフェニル) - 1-ピペラジンカルボキサミド 646.8mg (1.47 mmol) のジクロロメタン 15ml 溶液に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸 381.4mg (2.21mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、同温度で 6 時間攪拌した。反応液に 0.1 規定チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 72%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.58(1H, brs), 7.56(2H, d, J=6.3Hz), 7.29(1H, s), 7.28(2H, d, J=6.3Hz), 7.11(1H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77-3.73(8H, m), 2.72(3H, s).

FAB-Mass: 456(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1670, 1541, 1508, 1481, 1433, 1242, 1213, 1026, 993.

実施例 251 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - N - (4-メチルフェニル) - 1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 251)

実施例 69 で得られた 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - N - (4-メチルチオフェニル) - 1-ピペラジンカルボキサミド 780.0mg (1.78mmol) およびメタクロロ過安息香酸 918.9mg (5.33mmol) を使用し、実施例 250 と同様にして、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 44%

融点: 266-269 °C

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 9.07(1H, brs), 8.57(1H, s), 7.77(4H, m), 7.22(1H, s), 7.17(1H, s), 3.97(3H, s), 3.97(3H, s), 3.76-3.71(8H, m), 3.08(3H, s).

FAB-Mass: 472 (M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1653, 1591, 1533, 1504, 1471, 1419, 1321, 1298, 1236, 1209, 1147, 991, 770.

実施例 2 5 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-メシルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 5 2)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する4-メシルベンジルアミンを用いること以外は実施例 1 8 5 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 83%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.65(2H, d, J=8.2Hz), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 7.25(1H, s), 7.13(1H, s), 6.89(1H, brt, J=5.6Hz), 5.06(2H, d, J=5.6Hz), 4.20-4.16(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.90-3.87(4H, m), 3.01(3H, s).

実施例 2 5 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-スルファモイルベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 5 3)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する4-スルファモイルベンジルアミンを用いること以外は実施例 1 8 5 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 66%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.54(1H, s), 8.41(1H, brt, J=4.3Hz), 7.76(2H, d, J=7.9Hz), 7.47(2H, d, J=7.9Hz), 7.31(2H, brs), 7.24(1H, s), 7.23(1H, s), 4.87(2H, d, J=4.3Hz), 4.07-4.05(4H, m), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.82-3.81(4H, m).

FAB-Mass: 503 (M⁺ +1)

実施例 2 5 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ペリジノスルホニルフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物

254)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-ピペリジノスルホニルフェニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 149-150 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 8.16 (1H, brs), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.12 (1H, s), 4.20-4.17 (4H, m), 4.02 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.91-3.89 (4H, m), 2.99-2.95 (4H, m), 1.63 (4H, m), 1.44-1.42 (2H, m).

FAB-Mass: 557 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1593, 1579, 1504, 1477, 1427, 1327, 1242, 1213, 1163, 1093, 991, 737.

実施例 255 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-フルリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 255)

ニコチン酸クロリドの代わりに対応する2-フロイルクロリドを用いること以外は実施例265と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 32%

融点: 213-215 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.33 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 6.27 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.73 (8H, m).

FAB-Mass: 384 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1556, 1504, 1475, 1430, 1349, 1336, 1255, 1209, 991.

実施例 256 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フルフリル-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 256)

2-ピコリルアミンの代わりに対応するフルフリルアミンを用いること以外は

実施例 2 6 3 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 63%

融点: 168-170 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.37(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.09(1H, s), 6.34(1H, dd, $J=3.1\text{Hz}$, 1.6Hz), 6.26(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 4.84(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.46(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.67(4H, m), 3.65-3.62(4H, m).

FAB-Mass: 398 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1542, 1504, 1475, 1430, 1344, 1332, 1238, 1211, 991, 856, 738.

実施例 2 5 7 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-チエニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 5 7)

ニコチン酸クロリドの代わりに対応する2-チオフェンカルボニルクロリドを用いること以外は実施例 2 6 5 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 81%

融点: 239-241 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.31(1H, dd, $J=3.1\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.27(1H, s), 7.23(1H, dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.1Hz), 7.11(1H, s), 7.00(1H, dd, $J=5.1\text{Hz}$, 1.3Hz), 6.72(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.74(8H, m).

FAB-Mass: 398 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1535, 1504, 1473, 1411, 1251, 1211, 993, 846, 773.

実施例 2 5 8 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-チエニルメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 5 8)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応するチオフェン-3-カルボン酸を用いること以外は実施例 1 6 4 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 48%

融点: 178-179 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.31(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.26(1H, s), 7.19(1H, dd, $J=3.0\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.09(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.08(1H, s), 4.78(1H, brt, $J=5.1\text{Hz}$), 4.48(2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.68(4H, m), 3.64-3.62(4H, m).

FAB-Mass: 414 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1556, 1504, 1475, 1430, 1349, 1336, 1255, 1209, 991.

実施例 259 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-チエニルメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 259)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する2-チエニルメチルアミンを用いること以外は実施例 263 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 42%

融点: 168-170 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.27-7.23(2H, m), 7.10(1H, s), 7.01-6.95(2H, m), 4.85(1H, br), 4.65(2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.68(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 414 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1626, 1544, 1502, 1431, 1350, 1282, 1207, 993, 856.

実施例 260 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-メトキシカルボニル-3-チエニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 260)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する3-イソチオシアナトチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを用いること以外は実施例 1 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 75%

融点: 226-228 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 10.82(1H, brs), 8.77(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.68(1H, s), 7.48(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.13(1H, s), 4.32-4.28(4H, m), 4.04(3H,

s), 4.01 (3H, s), 3.95-3.91 (4H, m), 3.90 (3H, s).

FAB-Mass: 474 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1682, 1589, 1502, 1473, 1458, 1425, 1333, 1254, 1203, 1134, 1092, 991, 781.

実施例 2 6 1 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-メトキシカルボニル-4-メチル-3-チエニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 6 1)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する 3-イソチオシアナト-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを用いること以外は実施例 1 と同様な方法により目的化合物を得た。

収率: 78%

融点: 113-116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.54 (1H, brs), 7.29 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.13 (1H, s), 4.30-4.26 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.93-3.89 (4H, m), 3.85 (3H, s), 2.27 (3H, s).

FAB-Mass: 488 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1700, 1572, 1504, 1475, 1431, 1346, 1279, 1242, 1209, 991.

実施例 2 6 2 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピリジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 6 2)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する 2-アミノピリジンを用いること以外は実施例 1 5 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 30%

融点: 208-210 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.90 (1H, brs), 8.55 (1H, s), 8.29 (1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.71 (1H, ddd, $J=8.1\text{Hz}$, 7.1Hz , 1.3Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=7.1\text{Hz}$, 5.3Hz), 4.11 (3H, s), 3.93 (8H, m), 3.83 (3H, s).

FAB-Mass: 411 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1577, 1519, 1504, 1477, 1421, 1303, 1236, 1039, 991, 939, 769.

実施例 2 6 3 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピコリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 6 3)

シンセティック・コミュニケーションズ(Synthetic Communications), 26, 331 (1996)に記載の方法で得られる4-メトキシフェニル 4-ニトロフェニルカーボネート 954mg(3.30mmol)のアセトニトリル 20ml 溶液に, 2-ピコリルアミン 324mg(3.00mmol)のアセトニトリル溶液 5ml を加えた。室温で3時間攪拌後, 南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1 9 6 8)に記載の方法で得られる6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 548mg(2.00mmol)と1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン 0.328ml(2.19mmol)を加え, 更に3時間加熱還流した。反応液を放冷後, 溶媒留去し, 残渣にクロロホルムを加え, 10%水酸化ナトリウム水溶液で3回, 次いで飽和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥, 溶媒留去し, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製, 酢酸エチルから再結晶することにより, 標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 49%

融点: 181-182 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67(1H, s), 8.55(1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.68(1H, m), 7.30(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.20(1H, m), 7.12(1H, s), 6.03(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.58(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71(8H, m).

FAB-Mass: 395 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1631, 1569, 1546, 1504, 1473, 1436, 1344, 1263, 1236, 1209, 1132, 987, 854, 752.

実施例 2 6 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 6 4)

4-ブロモベンジルアミンの代わりに対応する2-ピコリルアミンを用いること以外は実施例 1 8 5と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 56%

融点: 175-176 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 8.54(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.74-7.68(2H, m), 7.33-7.22(3H, m), 7.14(1H, s), 4.97(2H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 4.21-4.17(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.91-3.87(4H, m).

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1545, 1504, 1477, 1427, 1352, 1242, 1207, 1136, 989, 933, 843.

実施例 265 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピリジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 265)

ニコチン酸クロリド・塩酸塩 5.9g(33mmol)のジエチルエーテル 50ml 懸濁液に、氷冷下でアジ化ナトリウム 12.0g(185mmol)の水溶液 50ml を加え、室温で激しく攪拌した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、30°C以下で溶媒留去した。残渣をトルエン 40ml に溶解させ、南アフリカ特許 67 06512 (1968) に記載の方法で得られる 6,7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリン 548mg(2.00mmol)を加え、70°Cで3時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製、酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 25%

融点: 208-209°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.48(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.30(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.00(1H, m), 7.26(1H, s), 7.25(1H, m), 7.11(1H, s), 6.66(1H, brs), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 395 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1672, 1575, 1546, 1504, 1483, 1430, 1234, 1201, 1133, 993.

実施例 266 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 266)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する3-ピコリルアミンを用いること以外は実施例119と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 12%

融点: 188-189 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.53 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.70 (1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.3Hz , 1.7Hz), 7.30-7.26 (2H, m), 7.09 (1H, s), 5.04 (1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.49 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.71-3.64 (8H, m).

FAB-Mass: 409 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1626, 1574, 1537, 1504, 1487, 1435, 1346, 1242, 1213, 1136, 993, 849, 716.

実施例 267 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピリジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物267)

ニコチン酸クロリドの代わりに対応するカルボン酸クロリドを用いること以外は実施例265と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 76%

融点: 141-143 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 8.46 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.77 (8H, m).

FAB-Mass: 395 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1660, 1579, 1546, 1508, 1475, 1430, 1240, 1213, 989, 939, 852, 827.

実施例 268 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピリジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物268)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-アミノピリジンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 43%

融点: 218-220 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.52(2H, d, J=6.3Hz), 7.28(1H, s), 7.26(1H, brs), 7.08(1H, s), 7.07(2H, d, J=6.3Hz), 4.10-4.07(4H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88-3.64(4H, m).

FAB-Mass: 411(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1580, 1508, 1479, 1425, 1405, 1344, 1251, 1207, 1141, 991, 944, 852, 821.

実施例 269 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピコリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 269)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する4-ピコリルアミンを用いること以外は実施例 119と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 45%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 8.53(2H, d, J=5.3Hz), 7.28(1H, s), 7.23(2H, d, J=5.3Hz), 7.10(1H, s), 5.35(1H, brt, J=5.9Hz), 4.48(2H, d, J=5.9Hz), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.69(8H, m).

FAB-Mass: 409(M⁺ +1)

実施例 270 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 270)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する4-ピコリルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 59%

融点: 236-239 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.57(2H, d, J=5.7Hz), 7.27(2H, d, J=5.7Hz), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.09(1H, brt, J=5.3Hz), 5.00(2H, d, J=5.3), 4.16-4.12(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.91-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1577, 1535, 1504, 1479, 1430, 1336, 1241, 1211, 1135, 993, 935, 865, 798.

以下の実施例 271～273 においては、実施例 265 のニコチン酸クロリドの代わりに対応するカルボン酸ハライドを用いることにより目的化合物を得た。

実施例 271 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-メチル-5-ピリジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 271)

収率: 6%

融点: 240-241 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.35(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.88(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.27(1H, s), 7.12(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11(1H, s), 6.46(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m), 2.52(3H, s).

FAB-Mass: 409 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1676, 1618, 1504, 1448, 1429, 1236, 1209, 993.

実施例 272 N-(2-クロロ-5-ピリジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 272)

収率: 53%

融点: 238-240 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.27(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.29(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.62(1H, brs), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 431 ($\text{M}^+ + 3$), 429 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1571, 1508, 1465, 1351, 1240, 1213, 995.

実施例 273 N-(2-シアノ-5-ピリジル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 273)

収率: 12%

融点: 275-277 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 9.38(1H, brs), 8.83(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.58(1H, s), 8.14(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.91(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.20(1H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.73(8H, m).

FAB-Mass: 420 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2233, 1666, 1575, 1523, 1427, 1236, 1211, 1135, 993.

実施例 274 N-(2, 6-ジクロロ-4-ピリジル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 274)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する 2, 6-ジクロロ-4-ピリジルイソシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 56%

融点: 267-270 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.61(1H, brs), 7.44(2H, s), 7.28(1H, s), 7.09(1H, s), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.75(8H, m).

FAB-Mass: 467(M⁺ +5), 465(M⁺ +3), 463(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1682, 1578, 1504, 1477, 1431, 1248, 1215, 1163, 1099, 991, 845.

実施例 275 N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 275)

2-(4-クロロフェニル)エチルアミンの代わりに対応する 3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリルアミンを用いること以外は実施例 119 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 40%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.83(1H, s), 8.62(1H, s), 8.01(1H, s), 7.27(1H, br), 7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 5.06(2H, d, J=4.0Hz), 4.07(3H, s), 4.03-3.97(8H, m), 4.01(3H, s).

実施例 276 N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 276)

4-プロモベンジルアミンの代わりに対応する 3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピコリルアミンを用いること以外は実施例 185 と同様の方法によ

り目的化合物を得た。

収率: 76%

融点: 182-183 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.76(1H, d, J=1.7Hz), 8.67(1H, s), 8.00(1H, d, J=1.7Hz), 7.60(1H, br), 7.27(1H, s), 7.14(1H, s), 5.10(2H, d, J=2.6Hz), 4.27-4.18(4H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.98-3.89(4H, m).

FAB-Mass: 529(M⁺ +3), 527(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1506, 1475, 1448, 1429, 1354, 1329, 1234, 1209, 1134, 1122, 1095, 1061, 993.

実施例 277 N-(2, 6-ジヒドロキシ-4-ピリミジニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 277)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する 2, 6-ジヒドロキシ-4-ピリニジニルイソチオシアネートを用いること以外は実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 40%

融点: 283-285 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 11.25(1H, br), 10.85(1H, br), 8.65(1H, brs), 8.54(1H, s), 7.46(1H, s), 7.24(1H, s), 7.23(1H, s), 4.11(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.83(4H, m).

FAB-Mass: 444(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1682, 1504, 1483, 1433, 1346, 1207, 991.

実施例 278 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-メチル-2-ピラジニルメチル)-1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 278)

2-ピコリルアミンの代わりに対応する 3-メチル-2-ピラジニルメチルアミンを用いること以外は実施例 263 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 59%

融点: 202-204 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.52(1H, s), 8.39(1H, s), 7.26(1H, s), 7.10(1H, s), 5.65(1H, brt, $J=4.9\text{Hz}$), 4.58(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.69(8H, m), 2.57(3H, s).

FAB-Mass: 424($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1648, 1504, 1450, 1423, 1243, 1205, 993.

実施例 279 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 279)

フェニルイソシアネートの代わりに対応する2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-3-フリルイソシアネートを用いること以外は実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 73%

融点: 147-148 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.27(1H, s), 7.11(1H, s), 6.47(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 5.40(1H, m), 4.51(1H, m), 4.31(1H, m), 4.17-4.09(4H, m), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88-3.80(4H, m), 3.13(1H, m), 2.17(1H, m).

FAB-Mass: 418($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1774, 1578, 1508, 1481, 1427, 1348, 1211, 1140, 1020, 991, 941.

実施例 280 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(1-ピロリル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 280)

4-ビニル安息香酸の代わりに対応する4-(1-ピロリル)安息香酸を用いること以外は実施例16.4と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 98%

融点: 224-226 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.44(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.33(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.12(1H, s), 7.04(2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.59(1H, brs), 6.33(2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 3.77(8H, m).

FAB-Mass: 459 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1656, 1523, 1427, 1328, 1309, 1232, 1205, 991, 846, 723.

実施例 281 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-{4-[5-(1,2,3-チアジアゾリル)]フェニル}-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 281)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-[5-(1,2,3-チアジアゾリル)ベンジルアミンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

融点: 225-226 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9.58 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.38 (1H, br), 8.09 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.23 (1H, s), 4.89 (2H, br), 4.08-3.99 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.88-3.81 (4H, m).

FAB-Mass: 508 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1508, 1479, 1456, 1427, 1363, 1346, 1238, 1132, 991.

実施例 282 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(4-ピコリル)フェニル]-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 282)

4-イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4-ピコリルアニリンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 67%

融点: 198-200 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 8.50 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.49 (1H, brs), 7.27 (1H, s), 7.19-7.09 (7H, m), 4.13-4.08 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.95 (2H, s), 3.87-3.83 (4H, m).

FAB-Mass: 501 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1502, 1475, 1419, 1344, 1230, 1209, 991.

実施例 283 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(1

ーピロリル)－5－ピリジル]－1－ピペラジニカルボキサミド(化合物283)

ニコチン酸クロリドの代わりに2－(1－ピロリル)ピリジン－5－カルボン酸クロリドを用いること以外は実施例265と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 60%

融点: 252-254 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 8.27(1H, d, J=2.5Hz), 8.06(1H, dd, J=8.9Hz, 2.5Hz), 7.45(2H, d, J=2.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.9Hz), 7.28(1H, s), 7.12(1H, s), 6.51(1H, brs), 6.35(2H, d, J=2.2Hz), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.78(8H, m).

FAB-Mass: 460(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1646, 1540, 1502, 1429, 1245, 1234, 1211, 993.

実施例284 4－(6, 7－ジメトキシ－4－キナゾリニル)－N－(4－チオシアナートフェニル)－1－ピペラジニチオカルボキサミド(化合物284)

4－イソプロピルベンジルアミンの代わりに対応する4－チオシアナートアニリンを用いること以外は実施例154と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 58%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, s), 7.10(1H, s), 4.26-4.11(4H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 467(M⁺ +1)

実施例285および286においては実施例1の6, 7－ジメトキシ－4－ピペラジニルキナゾリンの代わりに4－(1－ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例285 N－ベンジル－4－(4－キナゾリニル)－1－ピペラジニチオカルボキサミド(化合物285)

収率: 52%

融点: 68-70 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.90-7.83(2H, m), 7.74(1H, m), 7.47(1H, m), 7.34-7.21(5H, m), 6.70(1H, brt, J=5.3Hz), 4.90(2H, d, J=5.3Hz), 4.11-4.08(4H, m), 3.94-3.91(4H, m).

FAB-Mass: 364(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1568, 1539, 1500, 1444, 1402, 1348, 1012, 939, 773, 698.

実施例 286 N-(3-ピコリル)-4-(4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 286)

収率: 61%

融点: 193-194 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 8.43-8.39(2H, m), 7.91-7.83(2H, m), 7.78-7.71(2H, m), 7.48(1H, ddd, J=7.9Hz, 7.3Hz, 0.7Hz), 7.29-7.21(2H, m), 4.93(2H, d, J=5.3Hz), 4.18-4.14(4H, m), 3.97-3.93(4H, m).

FAB-Mass: 365(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1568, 1537, 1495, 1400, 1346, 1325, 1236, 1005, 775.

以下の実施例 287 および 288 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 5-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 287 4-(5-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 287)

収率: 80%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(1H, dd, J=8.3Hz, 6.9Hz), 7.36-7.23(6H, m), 7.03(1H, m), 6.95-6.88(4H, m), 3.72-3.53(6H, m), 3.42-3.38(2H, m), 2.73(3H, s).

FAB-Mass: 440 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1541, 1508, 1489, 1419, 1250, 1217, 997.

実施例 288 N-ベンジル-4-(5-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 288)

収率: 84%

融点: 165-167 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.55(1H, s), 7.69-7.58(2H, m), 7.31-7.19(6H, m), 6.60(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.87(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.98-3.94(4H, m), 3.70-3.61(2H, br), 3.48(2H, br), 2.72(3H, s).

FAB-Mass: 378 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1541, 1491, 1439, 1414, 1341, 1236, 1009, 818, 700.

以下の実施例 289 ~ 291 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-ピペラジニルキナゾリンの代わりに 5-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 289 4-(5-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 289)

収率: 33%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.82(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.51(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.33-7.27(4H, m), 7.06(1H, m), 6.98-6.95(4H, m), 6.62(1H, brs), 3.82-3.54(8H, m).

FAB-Mass: 462 ($M^+ + 3$), 460 ($M^+ + 1$)

実施例 290 N-ベンジル-4-(5-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 290)

収率: 90%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.58(1H, s), 7.77(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.62(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.49(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.33-7.24(5H, m), 6.34(1H,

brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.88(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.01(4H, m), 3.81(2H, br), 3.74-3.72(2H, br).

FAB-Mass: 400 ($M^+ + 3$), 398 ($M^+ + 1$)

実施例 291 4-(5-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 291)

収率: 30%

融点: 150-152 °C (塩酸塩)

$^1\text{H-NMR}$ (フリー体, CDCl_3) δ (ppm): 8.61(1H, s), 8.47(1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.41(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.78(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.3Hz, 1.7Hz), 7.63(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.50(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.25(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.9Hz), 6.66(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.93(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.06(4H, m), 3.86-3.72(2H, br), 3.70-3.57(2H, br).

FAB-Mass: 401 ($M^+ + 3$), 399 ($M^+ + 1$)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1605, 1539, 1414, 1389, 1360, 1327, 1279, 683.

以下の実施例 292~295においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 292 4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 292)

収率: 85%

融点: 244-246 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.35(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.36-7.23(3H, m), 7.04(1H, m), 6.96-6.92(4H, m), 3.77-3.75(8H, m), 2.51(3H, s).

FAB-Mass: 440 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1605, 1580, 1508, 1489, 1263, 1234, 833, 750, 694.

実施例 293 4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 293)

収率: 52%

融点: 126-129 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.70(1H, s), 8.13(2H, d, J=9.2Hz), 7.87(1H, s), 7.81(1H, d, J=7.6Hz), 7.62(1H, d, J=7.6Hz), 7.60(2H, d, J=9.2Hz), 3.82(8H, m), 2.53(3H, s).

FAB-Mass: 393(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1672, 1558, 1512, 1500, 1479, 1419, 1335, 1304, 1261.

実施例 294 N-ベンジル-4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 294)

収率: 46%

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ (ppm): 8.64(1H, s), 7.80-7.49(4H, m), 7.38-7.21(5H, m), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.13(4H, m), 3.94-3.90(4H, m), 2.52(3H, s).

実施例 295 4-(6-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 295)

収率: 71%

融点: 128-129 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.51-8.49(2H, m), 7.82-7.76(2H, m), 7.66(1H, d, J=1.7Hz), 7.59(1H, dd, J=8.6Hz, 1.7Hz), 7.28(1H, m), 6.46(1H, brt, J=5.3Hz), 4.96(2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.96-3.92(4H, m), 2.52(3H, s).

FAB-Mass.: 379(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1539, 1512, 1479, 1446, 1431, 1406, 1387, 1356, 1331.

以下の実施例 296 ~ 299 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-

(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-フルオロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 2 9 6 4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 9 6)

収率: 39%

融点: 139-140 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.77(1H, s), 7.95(1H, m), 7.59-7.51(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.18(2H, d, J=8.6Hz), 6.34(1H, brs), 3.86-3.82(4H, m), 3.77-3.73(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 394(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1645, 1538, 1506, 1419, 1247, 1238, 995, 908, 838, 829.

実施例 2 9 7 4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 9 7)

収率: 42%

融点: 186-187 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.77(1H, s), 7.97(1H, m), 7.59-7.51(2H, m), 7.37-7.26(4H, m), 7.10(1H, m), 7.00-6.96(4H, m), 6.43(1H, brs), 3.86-3.82(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 444(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1589, 1571, 1542, 1506, 1415, 1230, 995, 908, 837.

実施例 2 9 8 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 9 8)

収率: 25%

融点: 184-185 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.77(1H, s), 7.95(1H, m), 7.94(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.60-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.69(1H, brs), 3.87-3.84(4H, m), 3.80-3.77(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 394($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1648, 1645, 1544, 1513, 1419, 1355, 1242, 993, 838.

実施例 299 4-(6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 299)

収率: 36%

融点: 170-172 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.72(1H, s), 8.59(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.56(1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.95(1H, m), 7.77(1H, ddd, $J=7.2\text{Hz}$, 1.6Hz , 1.6Hz), 7.57(1H, m), 7.52(1H, m), 7.30(1H, m), 5.86(1H, brt, $J=4.9\text{Hz}$) 4.97(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.14-4.11(4H, m), 3.98-3.94(4H, m).

FAB-Mass: 383($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1556, 1508, 1405, 1257, 1213, 1018, 910, 835, 711.

以下の実施例 300~302においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 300 4-(6-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 300)

収率: 29%

融点: 192-193 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.76(1H, s), 7.90-7.87(2H, m), 7.70(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.28(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.35(1H, brs), 3.89-3.86(4H, m), 3.78-3.73(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 412($\text{M}^+ + 3$), 410($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1643, 1594, 1535, 1502, 1419, 1245, 991, 835.

実施例 3 0 1 4-(6-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 0 1)

収率: 35%

融点: 116-120 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.89(1H, s), 7.90(1H, d, J=1.3Hz), 7.85(1H, dd, J=8.1Hz, 1.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.28(4H, m), 7.10(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.36(1H, brs), 3.93-3.89(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 462(M⁺ +3), 460(M⁺ +1)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1648, 1539, 1506, 1488, 1417, 1224, 993, 946.

実施例 3 0 2 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 0 2)

収率: 18%

融点: 207-208 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.77(1H, s), 7.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.92-7.82(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.9Hz), 7.45(1H, m), 6.64(1H, brs), 3.96-3.92(4H, m), 3.82-3.78(4H, m) 2.59(3H, s).

FAB-Mass: 412(M⁺ +3), 410(M⁺ +1)

IR(KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1677, 1668, 1527, 1495, 1270, 1234, 1172, 993, 950, 839, 777.

実施例 3 0 3 4-(6-ブロモ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 0 3)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-ブロモ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 29%

融点: 169-170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.77(1H, s), 8.05(1H, d, J=1.0Hz), 7.87-7.79(2H, m), 7.37-7.28(4H, m), 7.08(1H, m), 7.02-6.96(4H, m), 6.44(1H, brs), 3.90-3.85(4H,

m), 3.79-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 506 ($M^+ + 3$), 504 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1531, 1504, 1489, 1416, 1227, 833.

以下の実施例 304~306 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6-ヨード-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 304 4-(6-ヨード-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 304)

収率: 14%

融点: 211-212°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.76(1H, s), 8.26(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.66(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.36(1H, brs), 3.90-3.86(4H, m), 3.76-3.72(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 502 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1643, 1594, 1556, 1531, 1496, 1417, 1245, 991, 831.

実施例 305 4-(6-ヨード-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 305)

収率: 43%

融点: 184-185 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.76(1H, s), 8.27(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.66(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.36-7.28(4H, m), 7.08(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.40(1H, brs), 3.91-3.87(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 552 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1540, 1508, 1488, 1413, 1226, 1012, 993, 840.

実施例 306 N-(4-アセチルフェニル)-4-(6-ヨード-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 306)

収率: 7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.68 (1H, brs), 3.92-3.88 (4H, m), 3.80-3.76 (4H, m), 2.58 (3H, s).

FAB-Mass: 502 ($\text{M}^+ + 1$)

以下の実施例 307~310 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6-メトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 307 4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 307)

収率: 100%

融点: 139-140 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.35-7.25 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.07-7.01 (2H, m), 6.96-6.93 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.74 (8H, m).

FAB-Mass: 456 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1539, 1508, 1489, 1417, 1227, 843.

実施例 308 4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 308)

収率: 76%

融点: 228-229 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.12 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.89 (1H, brs), 7.85 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.15 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.80-3.79 (8H, m).

FAB-Mass: 409 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1651, 1541, 1502, 1475, 1417, 1325, 1240, 1109, 985.

841.

実施例 3 0 9 N-ベンジル-4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-
ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 0 9)

収率: 79%

融点: 68-70 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=9.2Hz), 7.43 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.3Hz), 7.35-7.24 (5H, m), 7.15 (1H, d, J=2.3Hz), 6.68 (1H, brt, J=4.6Hz), 4.91 (2H, d, J=4.6Hz), 4.10-4.09 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.87 (4H, m).

FAB-Mass: 394 (M⁺ +1)IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1541, 1508, 1448, 1335, 1228.

実施例 3 1 0 4-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-
1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 1 0)

収率: 81%

融点: 139-140 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (1H, s), 8.42-8.40 (2H, m), 7.80-7.75 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.34 (1H, br), 7.24 (1H, dd, J=7.9Hz, 4.9Hz), 7.14 (1H, d, J=2.3Hz), 4.94 (2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.14 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.90-3.87 (4H, m).

FAB-Mass: 395 (M⁺ +1)IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1549, 1502, 1425, 1406, 1257, 1227, 1016, 943, 849, 714.

実施例 3 1 1 4-(6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシ
フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 1 1)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-ニ
トロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と
同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 98%

融点: 170-171 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.89(1H, brs), 8.77(1H, s), 8.51(1H, d, J=8.9Hz), 8.29(1H, s), 7.98(1H, d, J=8.9Hz), 7.47-7.44(2H, m), 7.34-7.28(2H, m), 7.06(1H, m), 6.97-6.94(4H, m), 4.14-4.11(4H, m), 4.09-4.06(4H, m).

FAB-Mass: 471(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1581, 1506, 1416, 1356, 1325, 1225, 847, 748.

以下の実施例 3 1 2 ~ 3 1 5 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 1 2 4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 1 2)

収率: 93%

融点: 184-185 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.72(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.6Hz), 7.69(1H, s), 7.37-7.26(5H, m), 7.06(1H, m), 6.99-6.93(4H, m), 6.86(1H, brs), 3.84-3.81(4H, m), 3.75-3.68(4H, m), 2.53(3H, s).

FAB-Mass: 440(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1525, 1508, 1489, 1421, 1227.

実施例 3 1 3 4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 1 3)

収率: 65%

融点: 251-254 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 8.08(1H, brs), 8.06(2H, d, J=9.2Hz), 7.74(1H, d, J=9.3Hz), 7.62(1H, d, J=1.3Hz), 7.57(2H, d, J=9.2Hz), 7.29(1H, dd, J=9.3Hz, 1.3Hz), 3.78(8H, m), 2.48(3H, s).

FAB-Mass: 393(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1680, 1597, 1551, 1498, 1450, 1416, 1390, 1331, 1304, 1234, 1198, 1111, 993, 752.

実施例 3 1 4 N-ベンジル-4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 1 4)

収率: 78%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.81(1H, m), 7.65(1H, m), 7.39-7.26(6H, m), 6.87(1H, br), 4.96(2H, d, J=4.0Hz), 4.15-4.13(4H, m), 3.95(4H, m), 2.55(3H, s).

FAB-Mass: 378(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1566, 1541, 1495, 1448, 1414, 1338, 1219, 1012, 694.

実施例 3 1 5 4-(7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 3 1 5)

収率: 87%

融点: 180-183 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリー体, CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 8.47-8.45(2H, m), 7.81-7.76(2H, m), 7.64(1H, s), 7.32-7.23(2H, m), 6.82(1H, brt, J=5.3Hz), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.97-3.93(4H, m), 2.52(3H, s).

FAB-Mass: 379(M⁺ +1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1525, 1473, 1444, 1419, 1396, 1360, 1323.

以下の実施例 3 1 6 および 3 1 7 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 1 6 4-(7-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 1 6)

収率: 13%

FAB-Mass: 462 ($M^+ + 3$), 460 ($M^+ + 1$)

実施例 3 1 7 N-ベンジル-4-(7-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 1 7)

収率: 79%

融点: 70-71 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.36-7.29 (5H, m), 5.84 (1H, brt, $J=4.9\text{Hz}$), 4.89 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.12-4.07 (4H, m), 4.00-3.96 (4H, m).

FAB-Mass: 400 ($M^+ + 3$), 398 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1562, 1537, 1495, 1454, 1439, 1335.

以下の実施例 3 1 8 ~ 3 2 0 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-イソプロポキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 1 8 4-(7-イソプロポキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 1 8)

収率: 23%

融点: 181-182 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.37-7.27 (5H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.11-6.94 (5H, m), 6.71 (1H, brs), 5.60 (1H, m), 3.77-3.70 (4H, m), 3.48-3.45 (4H, m), 1.46 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 484 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1660, 1614, 1572, 1531, 1508, 1491, 1429, 1219, 1113, 837, 750, 689.

実施例 3 1 9 4-(7-イソプロポキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 1 9)

収率: 23%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.15 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.35-7.13 (3H, m), 5.60 (1H, m), 4.05 (4H, m), 3.80-3.78 (4H, m), 1.46 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 437 ($M^+ + 1$)

実施例 3 2 0 N-ベンジル-4-(7-イソプロポキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 2 0)

収率: 24%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.60 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.37-7.29 (5H, m), 7.10 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.98 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.26 (1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 5.57 (1H, m), 4.89 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.70-4.06 (4H, m), 3.54-3.51 (4H, m), 1.45 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

実施例 3 2 1 4-(7-アミノ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 1)

実施例 3 2 2 で得られた 4-(7-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 455.6mg (0.97mmol) のエタノール 10ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 100mg のエタノール 5ml および水 2ml の懸濁液を加え、水素気流下、室温で 4 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 45%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs), 7.35-7.29 (4H, m), 7.07-6.97 (7H, m), 6.35 (2H, brs), 3.84-3.82 (4H, m), 3.75-3.73 (4H, m).

実施例 3 2 2 4-(7-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 2)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 7-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と

同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 24%

融点: 146-148 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.82 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=2.3Hz), 8.21 (1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9Hz), 7.35-7.27 (4H, m), 7.06 (1H, m), 6.98-6.94 (4H, m), 6.80 (1H, brs), 3.95-3.92 (4H, m), 3.78-3.74 (4H, m).

FAB-Mass: 471 (M⁺ +1)

IR (KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1635, 1587, 1541, 1529, 1508, 1489, 1417, 1346, 1227, 996, 808, 743.

実施例 3 2 3 4-(7-メトキシカルボニル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 3)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-メトキシカルボニル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 32%

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=1.7Hz), 8.06 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.7Hz), 7.93 (1H, d, J=8.6Hz), 7.36-7.25 (4H, m), 7.06 (1H, m), 7.02-6.93 (5H, m), 3.99 (3H, s), 3.90-3.86 (4H, m), 3.77-3.74 (4H, m).

FAB-Mass: 484 (M⁺ +1)

実施例 3 2 4 4-(7-カルボキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 4)

実施例 3 2 3 で得られた 4-(7-メトキシカルボニル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

1.50g (3.11mmol) のメタノール 20ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 20ml を加え、50°C で 3.5 時間加熱攪拌した。濃塩酸で酸性にした後、析出した結晶を濾取し、エタノール次いでクロロホルムで洗浄し、メタノールから再結晶することで、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 37%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.71 (1H, brs), 8.37-8.34 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.52-7.49 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.09 (1H, m), 6.97-6.94 (4H, m), 4.24 (4H, m), 3.77-3.76 (4H, m).

FAB-Mass: 470 ($M^+ + 1$)

実施例 3 2 5 N-(4-アセチルフェニル)-4-(8-クロロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 5)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに8-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は実施例 8 7 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 23%

融点: 208-209 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.89 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.91-7.82 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, m), 6.66 (1H, brs), 3.94-3.90 (4H, m), 3.80-3.76 (4H, m), 2.58 (3H, s).

FAB-Mass: 412 ($M^+ + 3$), 410 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1677, 1668, 1596, 1527, 1494, 1270, 1234, 1172, 993, 950, 838, 777.

以下の実施例 3 2 6 ~ 3 2 8 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに8-メトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 2 6 N-(4-イソプロピルフェニル)-4-(8-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 6)

収率: 6%

融点: 102-104 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (1H, s), 7.48-7.39 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, m), 6.35 (1H, brs), 4.07 (3H, s), 3.86-3.83 (4H, m), 3.74-3.72 (4H, m), 2.87 (1H, m), 1.23 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 405 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1635, 1498, 1454, 1417, 1241, 1024, 991, 958, 827, 760.

実施例 3 2 7 4-(8-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 7)

収率: 21%

融点: 108-109 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.82(1H, s), 7.49-7.39(2H, m), 7.36-7.25(4H, m), 7.16-7.05(2H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.43(1H, brs), 4.07(3H, s), 3.87-3.83(4H, m), 3.76-3.72(4H, m).

FAB-Mass: 456 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1538, 1498, 1415, 1224, 1024, 991, 754.

実施例 3 2 8 N-(4-アセチルフェニル)-4-(8-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 2 8)

収率: 6%

融点: 239-240 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.82(1H, s), 7.93(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45-7.23(2H, m), 7.15(1H, dd, $J=6.3\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.70(1H, brs), 4.07(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 3.79-3.75(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 405 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1675, 1662, 1527, 1490, 1419, 1386, 1272, 1226, 1172, 995, 950, 775.

実施例 3 2 9 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 2 0 5)

参考例 7 で得られた 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 446.7mg(1.27mmol) のジクロロメタン 3ml 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 3ml を加え、同温度で 4 時間攪拌した。溶媒留去後、トルエンで 2 回共沸し、残渣をジメチルホルムアミド 10ml に溶解さ

せ、トリエチルアミン 0.89ml (6.39mmol) および 4-フェノキシフェニルイソシアネート 0.27ml (1.28mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 98%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.74(1H, s), 7.71-7.62(2H, m), 7.36-7.26(4H, m), 7.05(1H, m), 6.98-6.94(4H, m), 6.69(1H, brs), 3.83-3.72(8H, m).

FAB-Mass: 462(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1578, 1508, 1489, 1423, 1227.

以下の実施例 330 および 331 においては 4-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 330 N-ベンジル-4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 330)

収率: 94%

融点: 119-120 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.70-7.61(2H, m), 7.36-7.29(5H, m), 5.90(1H, brt, J=4.9Hz), 4.89(2H, d, J=4.9Hz), 4.12-4.06(4H, m), 3.95-3.92(4H, m).

FAB-Mass: 400(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1578, 1539, 1514, 1481, 1446, 1381, 1335, 698.

実施例 331 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 331)

収率: 93%

融点: 177-178 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.62(1H, s), 8.55(1H, s), 8.45(1H, d, J=4.6Hz), 8.36(1H, br), 8.12(1H, dd, J=11.6Hz, 8.9Hz), 7.83(1H, dd, J=11.6Hz, 7.9Hz),

7.74 (1H, d, J=7.9Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz), 4.82 (2H, d, J=2.6Hz), 4.06-4.05 (4H, m), 3.96-3.95 (4H, m).

FAB-Mass: 401 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1581, 1514, 1481, 1446, 1327.

実施例 3 3 2 4-(7-エトキシ-6-フルオロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 3 2)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-エトキシ-6-フルオロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 72%

融点: 197-198 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=12.9Hz), 7.37-7.25 (5H, m), 7.05 (1H, m), 6.98-6.93 (4H, m), 6.87 (1H, brs), 4.60 (2H, q, J=7.3Hz), 3.73-3.69 (4H, m), 3.30-3.26 (4H, m), 1.50 (3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 488 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1649, 1533, 1500, 1431, 1417, 1379, 1356, 1221, 1003, 868, 744.

以下の実施例 3 3 3 および 3 3 4 においては実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 3 3 4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 3 3)

収率: 31%

融点: 188-189 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.36-7.28 (4H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 7.01-6.97 (4H, m), 6.46 (1H, brs), 3.95 (3H, s), 3.77-3.76 (8H, m).

2.40 (3H, s).

FAB-Mass: 470 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1632, 1537, 1506, 1489, 1417, 1225, 997.

実施例 3 3 4 N-(4-シアノフェニル)-4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 3 4)

収率: 51%

融点: 242-243 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.07 (1H, brs), 7.04 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.78 (8H, m), 2.41 (3H, s).

FAB-Mass: 403 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2227, 1666, 1595, 1525, 1417, 1385, 1319, 1238, 995, 837.

以下の実施例 3 3 5 ~ 3 3 8 においては実施例 3 2 9 の 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例 8 で得られる 4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート、あるいはその代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 3 5 4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 3 5)

収率: 100%

融点: 174-175 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.36-7.24 (5H, m), 7.10 (1H, s), 7.06 (1H, m), 6.98-6.94 (4H, m), 6.80 (1H, brs), 4.25 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.98 (3H, s), 3.74 (8H, m), 1.56 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 500 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1630, 1541, 1508, 1491, 1421, 1232.

実施例 3 3 6 N-(4-ブロモフェニル)-4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 3 6)

収率: 100%

融点: 210-212 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.40(2H, d, J=8.9Hz), 7.29(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(1H, s), 7.09(1H, s), 6.79(1H, brs), 4.25(2H, q, J=6.9Hz), 3.98(3H, s), 3.73(8H, m), 1.55(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 488(M⁺+3), 486(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1524, 1500, 1450, 1425, 1400, 1230, 1206.

実施例 3 3 7 N-ベンジル-4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 3 7)

収率: 97%

融点: 168-169 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.36-7.28(5H, m), 7.21(1H, s), 7.10(1H, s), 6.07(1H, brt, J=4.6Hz), 4.90(2H, d, J=4.6Hz), 4.23(2H, q, J=6.9Hz), 4.12-4.06(4H, m), 3.97(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 1.55(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 438(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1537, 1506, 1450, 1335, 1236, 1211, 1011, 937, 870.

実施例 3 3 8 4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 3 8)

収率: 100%

融点: 169-170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60(1H, s), 8.47-8.44(2H, m), 7.78(1H, m), 7.27(1H, dd, J=7.9Hz, 4.9Hz), 7.20(1H, s), 7.09(1H, s), 6.81(1H, br), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.23(2H, q, J=6.9Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.97(3H, s), 3.95-3.82(4H, m), 1.55(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 439 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1579, 1539, 1506, 1487, 1463, 1435, 1400, 1336, 1244, 1211, 1189, 1009, 945, 860.

実施例 3 3 9 4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 3 9)

4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 9 で得られる 4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 157-160 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.38-7.23 (6H, m), 7.09 (1H, s), 7.02 (1H, m), 6.96-6.93 (4H, m), 4.75 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.73-3.72 (8H, m), 1.47 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 514 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1630, 1541, 1508, 1489, 1421, 1230, 1201, 1109, 941.

実施例 3 4 0 N-ベンジル-4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 4 0)

実施例 1 2 5 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するベンジルイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 37%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.60 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.35-7.26 (5H, m), 7.02 (1H, s), 6.19 (1H, brt, $J=4.9\text{Hz}$), 4.90 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.10-4.02 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m), 2.38 (3H, s).

以下の実施例 3 4 1 および 3 4 2 においては実施例 3 2 9 の 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに参考例 9 で得られる 4 - (7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルを用い、4 - フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 4 1 N - ベンジル - 4 - (7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 4 1)

収率: 84%

融点: 174-175 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (1H, s), 7.34-7.23 (6H, m), 7.12 (1H, s), 5.81 (1H, br), 4.90 (2H, d, J=5.0Hz), 4.74 (1H, m), 4.08-4.04 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.84-3.80 (4H, m), 1.45 (6H, d, J=5.9Hz).

FAB-Mass: 452 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1543, 1504, 1481, 1456, 1429, 1379, 1340, 1240, 1203, 1109, 941, 876, 854.

実施例 3 4 2 4 - (7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3 - ピコリル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 4 2)

収率: 61%

融点: 205-206 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (1H, s), 8.45 (1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 8.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.20 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.03 (1H, brt, J=5.3Hz), 4.95 (2H, d, J=5.3Hz), 4.75 (1H, m), 4.17-4.13 (4H, m), 3.95 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m), 1.47 (6H, d, J=5.9Hz).

FAB-Mass: 453 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1545, 1504, 1483, 1458, 1431, 1410, 1342, 1242, 1207, 1107, 939.

実施例 3 4 3 4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 2 1 9)

実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応する 3-ピコリルイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 36%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60(1H, s), 8.46(2H, m), 7.78(1H, m), 7.63(1H, s), 7.26(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.03(1H, s), 7.02(1H, br), 4.96(2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.12(4H, m), 3.92(3H, s), 3.88-3.84(4H, m), 2.38(3H, s).

実施例 3 4 4 4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 4 4)

(1) 参考例 8 (6) で得られた 4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 162.0mg(0.36mmol)のエタノール 10ml 懸濁液に、10%パラジウム-炭素 100mg の水 5ml 懸濁液を加え、水素気流下、室温で 7.5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別した後、溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン 5ml に溶解させ、氷冷下でトリフルオロ酢酸 5ml を加え、同温度で 2 時間攪拌した。溶媒留去後、トルエンで 2 回共沸させ、ジクロロメタン 5ml に溶解させ、イミダゾール 122.5mg(1.80mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド 108.5mg(0.72mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。更に tert-ブチルジメチルシリルクロリド 500.0mg(3.32mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をジメチルホルムアミド 5ml に溶解させ、4-ニトロフェニルイソシアネート 88.6mg(0.54mmol)を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、4-(7-tert-ブチルジメチルシリロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 45.6mg(24%)を得た。

(2)(1)で得られた化合物 22.8mg(0.04mmol)の THF5ml 溶液に、氷冷下で 1mol/l のテトラブチルアンモニウム フルオリドの THF 溶液 0.04ml(0.04mmol)を加え、同温度で 10 分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することによって標記化合物を得た。

収率: 80%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 10.03(1H, brs), 8.56(1H, s), 8.14(2H, d, J=9.2Hz), 8.06(2H, d, J=9.2Hz), 7.50(1H, s), 7.08(1H, s), 4.00(4H, m), 3.93(3H, s), 3.73-3.72(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺+1)

実施例 345 4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 345)

4-(6,7-ジフッオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 8(6)で得られる 4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 83%

融点: 220-221 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.50-7.46(2H, m), 7.42-7.26(8H, m), 7.11(1H, s), 7.04(1H, m), 6.98-6.95(4H, m), 6.77(1H, brs), 5.27(2H, s), 3.98(3H, s), 3.72(8H, m).

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1504, 1489, 1416, 1250, 1000.

以下の実施例 346~349 においては実施例 329 の 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 10 で得られる 4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノ

キシフェニルイソシアネート（実施例 3 4 6 ではそのまま用いる）の代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 4 6 4 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 4 6)

収率: 100%

融点: 213-214 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 7.37-7.27 (4H, m), 7.26 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.01-6.95 (4H, m), 6.55 (1H, brs), 4.19 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 3.74 (8H, m), 1.57 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 500 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1635, 1541, 1508, 1489, 1473, 1446, 1423, 1394, 1248, 1219, 1201, 997, 858, 750.

実施例 3 4 7 N - (4 - シアノフェニル) - 4 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 4 7)

収率: 95%

融点: 178-179 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.05 (1H, brs), 4.19 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 3.76 (8H, m), 1.56 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 433 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 2220, 1660, 1593, 1504, 1471, 1434, 1317, 1244, 1207, 997.

実施例 3 4 8 N - ベンジル - 4 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 4 8)

収率: 86%

融点: 170-171 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.46-7.29 (5H, m), 7.25 (1H, s), 7.11 (1H,

s), 5.76(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.91(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.17(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.11-4.07(4H, m), 4.02(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 1.56(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 438($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1547, 1504, 1475, 1456, 1425, 1392, 1351, 1242, 1209, 1142, 1026, 935, 849.

実施例 3 4 9 4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 4 9)

収率: 80%

融点: 208-209 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 8.53-8.51(2H, m), 7.78(1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.29(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 5.0Hz), 7.24(1H, s), 7.11(1H, s), 6.32(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.97(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.19(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.14-4.11(4H, m), 4.01(3H, s), 3.86-3.82(4H, m), 1.56(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 439($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1558, 1506, 1473, 1427, 1396, 1332, 1240, 1209, 1198, 997, 872, 717.

以下の実施例 3 5 0 および 3 5 1 においては実施例 3 2 9 の 4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに参考例 1 1 で得られる 4-(6-メシロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート (実施例 3 5 0 ではそのまま用いる) の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 5 0 4-(6-メシロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 5 0)

収率: 100%

融点: 228-229 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, s), 7.84(1H, s), 7.36-7.27(5H, m), 7.07(1H, m), 6.99-6.96(4H, m), 6.54(1H, brs), 4.04(3H, s), 3.87-3.85(4H, m), 3.76-3.74(4H, m), 3.25(3H, s).

FAB-Mass: 550 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1620, 1539, 1506, 1487, 1417, 1350, 1223, 1167, 993, 876.

実施例 3 5 1 N-ベンジル-4-(6-メシルオキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 5 1)

収率: 97%

融点: 76-80 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.84(1H, s), 7.38-7.31(5H, m), 7.27(1H, s), 5.73(1H, br), 4.89(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.11-4.08(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99-3.95(4H, m), 3.23(3H, s).

FAB-Mass: 488 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1506, 1475, 1365, 1350, 1161.

以下の実施例 3 5 2 ~ 3 5 4 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-ジエトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 5 2 N-(4-シアノフェニル)-4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 3 5 2)

収率: 94%

融点: 186-187 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.59(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.21(1H, s), 7.11(1H, s), 4.22(2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 3.78-3.74(4H, m), 3.73-3.70(4H, m), 1.54(3H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.53(3H, t, $J=6.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 447 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2980, 2216, 1641, 1591, 1516, 1471, 1419, 1402, 1315, 1246, 1205, 986.

実施例 3 5 3 N-ベンジル-4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 5 3)

収率: 97%

融点: 134-136 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (1H, s), 7.32-7.26 (5H, m), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.34 (1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.90 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.24-4.14 (4H, m), 4.11-4.07 (4H, m), 3.87-3.79 (4H, m), 1.53 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.53 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 452 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1573, 1506, 1475, 1344, 1242, 1205, 1012, 935, 868, 731.

実施例 3 5 4 4-(6, 7-ジエトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 5 4)

収率: 92%

融点: 90-92 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.63 (1H, s), 8.58-8.54 (2H, m), 7.78 (1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz, 2.0Hz), 7.28 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.05 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.98 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.19 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.13-4.09 (4H, m), 3.86-3.82 (4H, m), 1.55 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.55 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 453 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1504, 1443, 1392, 1344, 1238, 1203, 1041, 1009, 941.

実施例 3 5 5 4-(6, 7-ジベンジルオキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 5 5)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6, 7-ジベンジルオキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、

実施例 60 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 65%

融点: 137-138 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.61 (1H, s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.45-7.26 (13H, m), 7.09-6.96 (6H, m), 6.73 (1H, brs), 5.34 (2H, s), 5.32 (2H, s), 3.55-3.53 (4H, m), 3.46-3.44 (4H, m).

FAB-Mass: 638 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1630, 1537, 1506, 1489, 1452, 1417, 1225, 993, 748, 694.

実施例 356 4-(6-アミノ-7-クロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 356)

実施例 357 で得られた 4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 628.8mg (1.25mmol) の酢酸 15ml 溶液に、亜鉛末 407.9mg (6.24mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。亜鉛末をセライトで濾別し、クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン混合溶媒で洗浄、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率: 18%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.60 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.35-7.27 (4H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.99-6.96 (4H, m), 6.65 (1H, brs), 4.62 (2H, br), 3.73-3.72 (8H, m).

以下の実施例 357 および 358 においては実施例 329 の 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 12 で得られる 4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート (実施例 357 ではそのまま用いる) の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 5 7 4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 5 7)

収率: 60%

融点: 190-191 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.78(1H, s), 8.55(1H, s), 8.06(1H, s), 7.34-7.28(4H, m), 7.06(1H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.40(1H, brs), 4.08-4.04(4H, m), 3.81-3.77(4H, m).

FAB-Mass: 505(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1608, 1564, 1527, 1506, 1489, 1419, 1352, 1325, 1225, 1028, 991, 918, 827, 748, 690.

実施例 3 5 8 N-ベンジル-4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 5 8)

収率: 84%

融点: 93-95 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.54(1H, s), 7.93(1H, s), 7.31-7.23(5H, m), 6.18(1H, brt, J=5.0Hz), 4.85(2H, d, J=5.0Hz), 4.12(8H, m).

FAB-Mass: 443(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1564, 1539, 1498, 1352.

実施例 3 5 9 4-(7-アミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 5 9)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-アミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 8%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.88(1H, s), 8.55(1H, s), 7.35-7.27(4H, m), 7.12(1H, s), 7.07(1H, m), 7.00-6.96(4H, m), 6.52(1H, s), 6.22(2H, brs), 4.07-4.03(4H, m), 3.81-3.77(4H, m).

FAB-Mass: 486(M⁺+1)

実施例 3 6 0 4-(6-アセトアミド-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 6 0)

化合物 3 1 1、464.1mg(0.99mmol)のエタノール 15ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 100mg を加え、水素気流下、室温で 4 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン 15ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.70ml (5.02mmol) および無水酢酸 0.19ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 20%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(1H, s), 8.66(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.20(1H, brs), 7.84(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.36-7.27(4H, m), 7.06(1H, m), 6.98-6.94(4H, m), 6.75(1H, brs), 3.86-3.84(4H, m), 3.77-3.75(4H, m), 2.24(3H, s).

FAB-Mass: 483(M^+ +1)

実施例 3 6 1 N-ベンジル-4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 6 1)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに参考例 5 (1) で得られる 7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 77%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.91(1H, s), 8.50(1H, s), 7.66(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 7.38-7.29(5H, m), 7.01(1H, s), 5.71(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.89(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.14(8H, m), 3.39(2H, dq, $J=7.3\text{Hz}$, 4.6Hz), 1.42(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 452(M^+ +1)

実施例 3 6 2 4-(7-アセトアミド-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 6 2)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに7-アセトアミド-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 26%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.47(1H, s), 7.35-7.27(4H, m), 7.15(1H, s), 7.07(1H, m), 6.99-6.96(4H, m), 6.54(1H, brs), 6.51(1H, brs), 4.00(4H, m), 3.69(4H, m), 2.04(3H, s).

以下の実施例363~366においては実施例329の4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例13で得られる4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート(実施例363ではそのまま用いる)の代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例363 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド(化合物363)

収率: 24%

融点: 105-108 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.75(1H, s), 8.49(1H, s), 8.46(1H, s), 8.04-7.99(2H, m), 7.64-7.50(2H, m), 7.38-7.26(4H, m), 7.07(1H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.68(1H, brs), 4.04-4.01(4H, m), 3.83-3.79(4H, m).

FAB-Mass: 476($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1541, 1508, 1489, 1419, 1225.

実施例364 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド(化合物364)

収率: 35%

融点: 272-275 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 9.32(1H, brs), 8.73(1H, s), 8.63(1H, s), 8.40(1H,

s), 8.20-8.05 (2H, m), 8.14 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.65-7.52 (2H, m), 4.02-4.00 (4H, m), 3.83 (4H, m).

FAB-Mass: 429 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1670, 1597, 1541, 1518, 1508, 1419, 1321, 1300, 1236, 1113, 847, 750.

実施例 3 6 5 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 6 5)

収率: 42%

融点: 187-188 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.00-7.95 (2H, m), 7.61-7.48 (2H, m), 7.38-7.27 (5H, m), 6.06 (1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.91 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.17-4.11 (8H, m).

FAB-Mass: 414 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1545, 1520, 1408, 1381, 1369, 1238, 1198, 1012, 748, 694.

実施例 3 6 6 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 6 6)

収率: 44%

融点: 107-110 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.61 (1H, s), 8.45-8.41 (3H, m), 8.34 (1H, s), 7.97-7.93 (2H, m), 7.77 (1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz , 1.7Hz), 7.59-7.46 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 5.0Hz), 7.14 (1H, br), 4.95 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.20-4.17 (4H, m), 4.12-4.10 (4H, m).

FAB-Mass: 415 ($M^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1560, 1508, 1479, 1433, 1410, 1383, 1352, 941, 744, 716.

以下の実施例 3 6 7 ~ 3 7 1 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-メチレンジオキシ-4-

(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 6 7 4-(6,7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 6 7)

収率: 85%

融点: 206-207 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.35-7.30 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.06 (1H, m), 6.99-6.94 (4H, m), 6.68 (1H, brs), 6.12 (2H, s), 3.73-3.65 (8H, m).

FAB-Mass: 470 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1630, 1491, 1462, 1419, 1227, 1038, 1003, 916, 872, 849, 762.

実施例 3 6 8 4-(6,7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 6 8)

収率: 92%

融点: 247-250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 8.12 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, brs), 7.59 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.13 (1H, s), 6.13 (2H, s), 3.79-3.77 (4H, m), 3.66-3.65 (4H, m).

FAB-Mass: 423 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1672, 1612, 1554, 1495, 1466, 1425, 1329, 1300, 1236, 1111, 1034, 918, 849.

実施例 3 6 9 N-(4-シアノフェニル)-4-(6,7-メチレンジオキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 6 9)

収率: 100%

融点: 220-222 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.79 (1H, brs), 7.58 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$),

7.53(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.20(1H, s), 7.13(1H, s), 6.14(2H, s), 3.78-3.75(4H, m), 3.65-3.63(4H, m).

FAB-Mass: 403($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 2222, 1687, 1610, 1591, 1524, 1493, 1464, 1441, 1369, 1311, 1227, 1174, 1036, 916, 835.

実施例 370 N-ベンジル-4-(6, 7-メチレンジオキシー-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 370)

収率: 99%

融点: 176-177 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.60(1H, s), 7.36-7.30(5H, m), 7.20(1H, s), 7.14(1H, s), 6.12(2H, s), 5.95(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.90(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.08-4.04(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 408($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1545, 1493, 1461, 1369, 1246, 1034, 918.

実施例 371 4-(6, 7-メチレンジオキシー-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 371)

収率: 100%

融点: 167-168 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.59(1H, s), 8.48(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.45(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.78(1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.28(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 5.0Hz), 7.19(1H, s), 7.14(1H, s), 6.70(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 6.13(2H, s), 4.95(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.13-4.10(4H, m), 3.78-3.74(4H, m).

FAB-Mass: 409($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1545, 1491, 1470, 1432, 1394, 1333, 1267, 1038, 997, 914.

以下の実施例 372~375においては実施例 329の4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 14で得られる4-(6, 7-エチレンジオキシー-4-キナゾリ

ニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネート (実施例 3 7 2 ではそのまま用いる) もしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 7 2 4 - (6, 7 - エチレンジオキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 7 2)

収率: 91%

融点: 227-228 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (1H, s), 7.37-7.25 (6H, m), 7.05 (1H, m), 6.99-6.94 (5H, m), 4.38-4.33 (4H, m), 3.72 (8H, m).

FAB-Mass: 484 (M⁺ + 1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1664, 1539, 1506, 1489, 1419, 1342, 1290, 1219, 1064, 901.

実施例 3 7 3 N - (4 - シアノフェニル) - 4 - (6, 7 - エチレンジオキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 7 3)

収率: 76%

融点: 246-247 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14 (1H, brs), 8.52 (1H, s), 7.70 (4H, s), 7.39 (1H, s), 7.23 (1H, s), 4.41-4.40 (4H, m), 3.70 (8H, m).

FAB-Mass: 417 (M⁺ + 1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 2218, 1686, 1591, 1568, 1508, 1471, 1443, 1414, 1335, 1311, 1286, 1230, 1198, 912, 849.

実施例 3 7 4 N - ベンジル - 4 - (6, 7 - エチレンジオキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 7 4)

収率: 88%

融点: 103-105 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (1H, s), 7.40-7.29 (7H, m), 5.84 (1H, brt, J=4.6Hz), 4.90 (2H, d, J=4.6Hz), 4.40-4.35 (4H, m), 4.09-4.06 (4H, m), 3.88-3.84 (4H, m).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1568, 1541, 1508, 1477, 1443, 1340, 1286, 1240, 1066, 1003, 914, 901.

実施例 3 7 5 4-(6, 7-エチレンジオキシー-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 7 5)

収率: 72%

融点: 110-113 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.52(1H, s), 8.47(1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 8.43(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.78(1H, ddd, $J=7.6\text{Hz}$, 2.3Hz , 1.3Hz), 7.30(1H, s), 7.28(1H, s), 7.25(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 5.3Hz), 6.97(1H, brt, $J=4.9\text{Hz}$), 4.94(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.39-4.34(4H, m), 4.14-4.10(4H, m), 3.86-3.82(4H, m).

FAB-Mass: 423 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1574, 1558, 1508, 1443, 1410, 1389, 1348, 1290, 1068, 918, 710.

以下の実施例 3 7 6 ~ 3 7 8 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシー-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 8-ジクロロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 7 6 4-(6, 8-ジクロロ-4-キナゾリニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 3 7 6)

収率: 20%

融点: 234-236 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.86(1H, s), 7.87(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.32(1H, brs), 3.91-3.87(4H, m), 3.76-3.72(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 446 ($M^+ + 3$), 444 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1596, 1527, 1490, 1421, 1238, 995, 827.

実施例 3 7 7 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 7 7)

収率: 13%

融点: 195-196 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.86(1H, s), 7.87(1H, d, J=2.3Hz), 7.80(1H, d, J=2.3Hz), 7.34-7.28(4H, m), 7.08(1H, m), 7.00-6.96(4H, m), 6.35(1H, brs), 3.92-3.88(4H, m), 3.77-3.73(4H, m).

FAB-Mass: 496(M⁺ +3), 494(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1643, 1600, 1537, 1506, 1488, 1419, 1222, 993.

実施例 3 7 8 N - (4 - アセチルフェニル) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 7 8)

収率: 11%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.87(1H, s), 7.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.88(1H, d, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=2.1Hz), 7.49(2H, d, J=8.9Hz), 6.61(1H, brs), 3.93-3.89(4H, m), 3.80-3.76(4H, m), 2.58(3H, s).

FAB-Mass: 446(M⁺ +3), 444(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1672, 1652, 1591, 1508, 1498, 1419, 1247, 990.

以下の実施例 3 7 9 および 3 8 0 においては、実施例 1 の 6, 7 - ジメトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) キナゾリンの代わりに 6, 7 - ジヨード - 4 - (1 - ピペラジニル) キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 7 9 4 - (6, 8 - ジヨード - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - イソプロピルフェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 7 9)

収率: 9%

融点: 267-269 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.83(1H, s), 8.59(1H, d, J=1.6Hz), 8.22(1H, d,

$J=1.6\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.30(1H, brs), 3.91-3.87(4H, m), 3.73-3.71(4H, m), 2.88(1H, m), 1.23(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 627($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1643, 1594, 1540, 1486, 1452, 1419, 1238, 995, 937, 827.

実施例 380 4-(6, 8-ジヨード-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 380)

収率: 14%

融点: 242-244°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.84(1H, s), 8.60(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.32(4H, m), 7.08(1H, m), 7.01-6.97(4H, m), 6.36(1H, brs), 3.92-3.88(4H, m), 3.76-3.72(4H, m).

FAB-Mass: 678($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1600, 1538, 1506, 1488, 1419, 1222, 991.

以下の実施例 381 および 382 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 8-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 381 4-(6, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 381)

収率: 86%

融点: 109-110 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.72(1H, s), 7.36-7.25(4H, m), 7.10(1H, brs), 7.04(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.0Hz), 6.97-6.93(4H, m), 6.78(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 3.90(3H, s), 3.72(8H, m).

FAB-Mass: 486($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1620, 1539, 1506, 1414, 1225, 1159.

実施例 3 8 2 4-(6, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピ
コリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 8 2)

収率: 72% (フリー体)

融点: 164-167 °C (2 塩酸塩)

¹H-NMR (フリー体, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (1H, s), 8.58 (1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz),
8.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.76 (1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.23 (1H, dd,
J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.14 (1H, br), 6.80 (1H, d, J=2.3Hz), 6.68 (1H, d, J=2.3Hz),
4.94 (2H, d, J=5.0Hz), 4.17-4.13 (4H, m), 3.98 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.84-
3.81 (4H, m).

FAB-Mass: 425 (M⁺ +1)

IR (2 塩酸塩, KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1531, 1470, 1400, 1357, 1323, 1163.

以下の実施例 3 8 3 ~ 3 8 5 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4
-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 7, 8-ジメトキシ-4-(1-
ピペラジニル)キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応
するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様
の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 8 3 4-(7, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フ
ェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 8 3)

収率: 65%

融点: 189-190 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.66 (1H, brs), 8.60 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=9.2Hz),
7.50 (2H, d, J=8.9Hz), 7.43-7.32 (3H, m), 7.08 (1H, m), 6.97-6.93 (4H, m),
3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.78-3.76 (4H, m), 3.69-3.68 (4H, m).

FAB-Mass: 486 (M⁺ +1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1633, 1605, 1527, 1506, 1491, 1417, 1282, 1225, 1097,
1012, 997.

実施例 3 8 4 N-ベンジル-4-(7, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)
-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 8 4)

収率: 52%

融点: 158-160 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(1H, s), 7.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.35-7.26(5H, m), 7.18(1H, d, J=9.2Hz), 6.10(1H, br), 4.90(2H, d, J=4.3Hz), 4.10-4.02(4H, m), 4.05(3H, s), 4.01(3H, s), 3.99-3.91(4H, m).

FAB-Mass: 424(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1552, 1495, 1404, 1325, 1284, 1244, 1097, 1005, 700.

実施例 3 8 5 4-(7, 8-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・1塩酸塩 (化合物 3 8 5)

収率: 38%

融点: 208-209 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリー体, CDCl₃) δ (ppm): 8.62(1H, s), 8.44(1H, d, J=1.7Hz), 8.43(1H, dd, J=5.0Hz, 1.7Hz), 7.76(1H, ddd, J=7.9Hz, 1.7Hz, 1.7Hz), 7.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.2Hz), 7.12(1H, br), 4.94(2H, d, J=5.3Hz), 4.16-4.13(4H, m), 4.03(3H, s), 4.01(3H, s), 3.95-3.91(4H, m).

FAB-Mass: 425(M⁺ +1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1533, 1479, 1396, 1367, 1300, 1003.

実施例 3 8 6 4-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 3 8 6)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、参考例 1 で得られる 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例 7 7 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 53%

融点: 299-300 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.37(1H, br), 8.61(1H, s), 8.17(2H, d, J=9.2Hz),

7.75 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.50 (1H, s), 3.76-3.57 (8H, m), 3.47 (3H, s), 3.44 (3H, s).

FAB-Mass: 463 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1705, 1668, 1606, 1547, 1502, 1446, 1416, 1329, 1234, 1111, 996, 847, 752.

以下の実施例 387 および 388 においては実施例 329 の 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 5 で得られる 4-(1,3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート (実施例 387 ではそのまま用いる) の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 387 4-(1,3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 387)

収率: 96%

融点: 250-251 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.73 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.38-7.31 (4H, m), 7.28 (1H, s), 7.05 (1H, m), 6.99-6.96 (4H, m), 6.73 (1H, brs), 4.03 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.77 (8H, m), 3.51 (3H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 524 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1734, 1639, 1602, 1543, 1506, 1487, 1417, 1223, 997.

実施例 388 N-ベンジル-4-(1,3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 388)

収率: 57%

融点: 207-208 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68(1H, s), 7.43(1H, s), 7.38-7.30(5H, m), 7.27(1H, s), 5.83(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.91(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.16-4.08(4H, m), 4.03(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.91-3.87(4H, m), 3.49(3H, s), 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 462($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1722, 1552, 1539, 1489, 1454, 1427, 1404, 1377, 1352, 1248, 849.

実施例 389 4-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジプロピル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 389)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、参考例 3 で得られる 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジプロピル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 62%

融点: 179-180 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.70(1H, brs), 8.61(1H, s), 7.60(1H, s), 7.54-7.47(3H, m), 7.39-7.33(2H, m), 7.09(1H, m), 6.97-6.94(4H, m), 4.00-3.91(4H, m), 3.71(8H, m), 2.51-2.50(4H, m), 1.79-1.69(6H, m).

FAB-Mass: 566($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1722, 1643, 1601, 1487, 1414, 1225, 993, 849, 748.

実施例 390 4-(1, 3-ジブチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 390)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、参考例 4 で得られる 1, 3-ジブチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 50%

融点: 134-136 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.70(1H, brs), 8.61(1H, s), 7.58(1H, s), 7.53-7.48(3H, m), 7.39-7.33(2H, m), 7.09(1H, m), 6.97-6.94(4H, m), 4.03-3.94(4H, m), 3.71(8H, m), 1.73-1.66(4H, m), 1.34-1.29(4H, m), 0.96-0.88(6H, m).

FAB-Mass: 594(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1726, 1643, 1504, 1487, 1414, 1225.

実施例 391 4-(6,7-ジメトキシ-2-メチル-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 391)

6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、6,7-ジメトキシ-2-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例60と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 93%

融点: 146-147 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.37-7.27(4H, m), 7.21(1H, s), 7.08(1H, s), 7.04-6.95(5H, m), 6.80(1H, brs), 4.00(3H, s), 3.97(3H, s), 3.72(8H, m), 2.66(3H, s).

FAB-Mass: 500(M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1639, 1508, 1489, 1417, 1244, 1225, 1167, 991, 851.

実施例 392 4-(2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 392)

参考例15で得られる4-(2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 2.4g(5.88mmol)のジクロロメタン 20ml 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 20ml を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸した後、ジメチルホルムアミド 30ml に溶解させ、トリエチルアミン 4.09ml (29.3mmol)及び4-4-フェノキシフェニルイソシアネート 1.24ml (5.88mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液

を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより、標記化合物を無色結晶として得た。

収率：73%

融点：178-179 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.36-7.28 (4H, m), 7.20 (1H, s), 7.11-6.97 (5H, m), 7.08 (1H, s), 6.50 (1H, brs), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.85 (4H, m), 3.76-3.73 (4H, m).

FAB-Mass: 522 ($\text{M}^+ + 3$), 520 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1632, 1506, 1487, 1416, 1244, 1214, 1142, 997, 953, 868, 849, 749.

実施例 393 4-(6,7-ジメトキシ-2-モルホリノ-4-キナゾリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 393)

参考例 16 で得られる 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率：79%

融点：114-116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.36-7.27 (5H, m), 7.07 (1H, m), 7.05-6.96 (5H, m), 6.41 (1H, brs), 3.99 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.83-3.82 (8H, m), 3.71-3.70 (8H, m).

FAB-Mass: 571 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1554, 1508, 1489, 1419, 1379, 1240, 993.

以下の実施例 394~396 においては、実施例 1 の 6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 4-(1-ピペラジニル)キノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 3 9 4 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(4-キノリル)-1-
ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 9 4)

収率: 93%

融点: 145-146 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.73(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.67(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.3Hz , 1.3Hz), 7.51(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.38-7.24(4H, m), 7.18(1H, brs), 7.05(1H, m), 6.97-6.93(4H, m), 6.82(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.80-3.76(4H, m), 3.21-3.18(4H, m).

FAB-Mass: 425 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1639, 1582, 1506, 1487, 1419, 1396, 1340, 1219, 997, 918, 833, 766, 692.

実施例 3 9 5 N-ベンジル-4-(4-キノリル)-1-ピペラジンチオカル
ボキサミド (化合物 3 9 5)

収率: 96%

融点: 75-79 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.03-7.98(2H, m), 7.66(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.3Hz , 1.3Hz), 7.51(1H, m), 7.35-7.23(5H, m), 7.04(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.95(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.17-4.14(4H, m), 3.24-3.21(4H, m).

FAB-Mass: 363 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1578, 1533, 1508, 1398, 1335, 1205, 1009, 926, 770.

実施例 3 9 6 N-(3-ピコリル)-4-(4-キノリル)-1-ピペラジン
チオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 3 9 6)

収率: 86%

融点: 183-185 °C (塩酸塩)

$^1\text{H-NMR}$ (フリー体, CDCl_3) δ (ppm): 8.70(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.47(1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.44(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.05-7.98(2H, m), 7.78(1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz , 1.6Hz), 7.70(1H, ddd, $J=8.6\text{Hz}$, 8.3Hz , 1.7Hz), 7.51(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 8.3Hz ,

1. 3Hz), 7.25(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.6Hz), 6.85(1H, br), 6.82(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.95(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.20-4.16(4H, m), 3.30-3.26(4H, m).

FAB-Mass: 364 ($M^+ + 1$)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1591, 1547, 1512, 1468, 1441, 1371, 1348, 1266, 1219, 1016, 777.

実施例 3 9 7 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 3 9 7)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、市販の2-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 41%

融点: 203-204 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.20(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 8.07(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.3Hz), 7.78(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 8.3Hz , 1.3Hz), 7.63(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 8.3Hz , 1.3Hz), 7.37-7.26(4H, m), 7.17(1H, s), 7.06(1H, m), 7.00-6.97(4H, m), 6.55(1H, brs), 3.84-3.80(4H, m), 3.37-3.34(4H, m).

FAB-Mass: 493 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1639, 1537, 1508, 1489, 1412, 1227, 1134, 995, 949, 771.

実施例 3 9 8 N-ベンジル-4-(6-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 3 9 8)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、6-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例 1 2 5 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 76%

融点: 158-159 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.79(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.35-7.23(5H, m), 6.90(1H, d,

J=5.3Hz), 6.36(1H, brt, J=5.0Hz), 4.90(2H, d, J=5.0Hz), 4.16-4.13(4H, m), 3.31-3.27(4H, m).

FAB-Mass: 431 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1583, 1531, 1387, 1340, 1315, 1215, 1161, 1113, 1014, 854, 743.

以下の実施例 399~402においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートかイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 399 4-(6-クロロ-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 399)

収率: 83%

融点: 188-189 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.72(1H, d, J=5.0Hz), 8.00(1H, d, J=8.9Hz), 7.96(1H, d, J=2.3Hz), 7.60(1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.37-7.24(4H, m), 7.07-6.98(2H, m), 6.97-6.93(4H, m), 6.85(1H, d, J=5.0Hz), 3.80-3.76(4H, m), 3.20-3.16(4H, m).

FAB-Mass: 459 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1639, 1537, 1506, 1489, 1417, 1371, 1236, 997, 838.

実施例 400 N-ベンジル-4-(6-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 400)

収率: 91%

融点: 173-174 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, d, J=4.6Hz), 7.96-7.93(2H, m), 7.57(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.33-7.23(5H, m), 6.82(1H, d, J=4.6Hz), 6.37(1H, brt, J=5.0Hz), 4.90(2H, d, J=5.0Hz), 4.12-4.09(4H, m), 3.23-3.20(4H, m).

FAB-Mass: 399 ($M^+ + 3$), 397 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1579, 1531, 1495, 1450, 1387, 1369, 1360, 1333, 1275, 1225, 1205, 1142, 1011, 957, 926, 860, 843, 735.

実施例 401 N-(4-クロロベンジル)-4-(6-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 401)

収率: 99%

融点: 89-90 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.64(1H, d, J=5.0Hz), 7.94-7.91(2H, m), 7.58(1H, dd, J=8.9Hz, 2.0Hz), 7.29-7.21(4H, m), 6.82(1H, d, J=5.0Hz), 6.59(1H, br), 4.87(2H, d, J=5.0Hz), 4.16-4.12(4H, m), 3.25-3.21(4H, m).

FAB-Mass: 433(M⁺+3), 431(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1587, 1531, 1510, 1385, 1327, 1227, 1157, 1124, 999, 833.

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1574, 1539, 1497, 1371, 1327, 1205, 1014, 841.

実施例 402 4-(6-クロロ-4-キノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 402)

収率: 86%

融点: 162-164 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリー体, CDCl₃) δ (ppm): 8.68(1H, d, J=5.0Hz), 8.44-8.39(2H, m), 7.97-7.94(2H, m), 7.78(1H, d, J=7.9Hz), 7.59(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.29-7.17(2H, m), 6.85(1H, d, J=5.0Hz), 4.94(2H, d, J=4.9Hz), 4.21-4.17(4H, m), 3.27-3.23(4H, m).

FAB-Mass: 400(M⁺+3), 398(M⁺+1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1605, 1585, 1539, 1506, 1471, 1410.

実施例 403 N-ベンジル-4-(6-トリフルオロメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 403)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに6-トリフルオロメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例1と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 93%

融点: 70-71 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.36-7.30 (5H, m), 6.89 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.12 (1H, br), 4.91 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.16-4.12 (4H, m), 3.29-3.25 (4H, m).

FAB-Mass: 447 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1585, 1539, 1512, 1458, 1379, 1336, 1263, 1215, 1167, 1014.

実施例 404 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(7-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジincarボキサミド (化合物 404)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、7-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 163-164 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.85 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.37-7.26 (4H, m), 7.09 (1H, m), 7.05-6.96 (5H, m), 6.59 (1H, brs), 3.83-3.79 (4H, m), 3.30-3.27 (4H, m).

FAB-Mass: 493 ($\text{M}^+ + 1$)

以下の実施例 405 および 406 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 7-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 405 N-ベンジル-4-(7-クロロ-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 405)

収率: 89%

融点: 84-86 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.59 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.31-7.20 (5H, m), 6.96 (1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.90 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.12-4.11 (4H, m), 3.22-3.18 (4H, m).

FAB-Mass: 399 ($\text{M}^+ + 3$), 397 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1537, 1504, 1427, 1379, 1335, 1250, 1011, 878, 824, 698.

実施例 406 4-(7-クロロ-4-キノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 406)

収率: 91%

融点: 170-173 $^{\circ}\text{C}$ (塩酸塩)

$^1\text{H-NMR}$ (フリー体, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.44 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.40 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz , 1.7Hz), 7.43 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.25 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 4.9Hz), 7.08 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.94 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.20-4.16 (4H, m), 3.28-3.25 (4H, m).

FAB-Mass: 400 ($\text{M}^+ + 3$), 398 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1606, 1539, 1510, 1443, 1414, 1209, 1012.

実施例 407 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 407)

4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 17 で得られる 4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 329 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 57%

融点: 204-206 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.59 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.40-7.26 (6H, m), 7.06 (1H, m), 6.98-6.93 (5H, m), 6.79 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.78 (4H,

m), 3.19(4H, m).

FAB-Mass: 485($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1583, 1541, 1508, 1487, 1423, 1248, 1217, 993, 843, 750.

以下の実施例408～410においては、実施例329の4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル
の代わりに参考例18で得られる4-(6, 7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、4-フェノキシフェニルイソシアネート(実施例408ではそのまま用いる)
の代わりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例329と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例408 4-(6, 7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物408)

収率: 100%

融点: 163-164 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.76(1H, s), 7.52(1H, brs), 7.37(1H, s), 7.32(1H, s), 7.29(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.22-7.16(2H, m), 6.95(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.0Hz), 6.87-6.84(4H, m), 4.31(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 3.92(3H, s), 3.70(4H, m), 3.24(4H, m), 1.32(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 557($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1717, 1633, 1506, 1427, 1266, 1215, 1180, 999, 860.

実施例409 N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド(化合物409)

収率: 100%

融点: 174-175 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.78(1H, s), 7.40-7.26(7H, m), 6.18(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.91(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.40(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.08(4H, m), 4.01(3H, s), 4.00(3H,

s), 3.36-3.33(4H, m), 1.41(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 495 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1701, 1537, 1497, 1475, 1427, 1263, 1203, 860.

実施例 4 1 0 4-(6,7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 1 0)

収率: 98%

融点: 92-94 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.79(1H, s), 8.48(1H, dd, J=5.0Hz, 1.3Hz), 8.47(1H, d, J=2.0Hz), 7.80(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.3Hz), 7.41(1H, s), 7.38(1H, s), 7.28(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 6.65(1H, brt, J=5.3Hz), 4.97(2H, d, J=5.3Hz), 4.40(2H, q, J=7.3Hz), 4.13(4H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.37-3.33(4H, m), 1.41(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 496 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1712, 1502, 1478, 1427, 1263, 1205.

実施例 4 1 1 N-(4-フェノキシフェニル)-4-(8-トリフルオロメチル-4-キノリル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 1)

6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、8-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 214-215 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.88(1H, d, J=5.0Hz), 8.24(1H, d, J=7.9Hz), 8.04(1H, d, J=6.9Hz), 7.55(1H, dd, J=7.9Hz, 6.9Hz), 7.37-7.26(4H, m), 7.06(1H, m), 6.99-6.93(5H, m), 3.81-3.77(4H, m), 3.22-3.19(4H, m).

FAB-Mass: 493 ($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1587, 1538, 1508, 1491, 1417, 1317, 1294, 1230, 1138, 999, 939, 825, 754.

実施例 4 1 2 4-(8-クロロ-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 2)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、8-クロロ-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 99%

融点: 174-175 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.82(1H, d, J=5.0Hz), 7.93(1H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, d, J=7.6Hz), 7.43-7.24(6H, m), 7.04(1H, dd, J=7.3Hz, 1.3Hz), 6.96-6.90(4H, m), 6.87(1H, d, J=5.0Hz), 3.78-3.75(4H, m), 3.18-3.15(4H, m).

FAB-Mass: 461(M⁺+3), 459(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1638, 1531, 1506, 1489, 1410, 1225, 996, 931, 831, 768.

実施例 4 1 3 4-(6-メチル-5-ニトロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 3)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、6-メチル-5-ニトロ-2-トリフルオロメチル-4-(1-ピペラジニル)キノリンを用いること以外は、実施例 6 0 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 96%

融点: 197-198 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.24(1H, d, J=8.6Hz), 7.70(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, s), 7.35-7.25(4H, m), 7.04(1H, m), 6.98-6.93(4H, m), 6.62(1H, brs), 4.07-4.02(2H, m), 3.33-3.23(2H, m), 3.13-3.08(2H, m), 2.93-2.84(2H, m), 2.51(3H, s).

FAB-Mass: 552(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1626, 1539, 1508, 1489, 1423, 1381, 1252, 1227, 1190, 1136, 1099, 989, 922, 841, 750.

以下の実施例 4 1 4 および 4 1 5 においては実施例 3 2 9 の 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに参考例 2 0 で得られる 4 - (1 - フタラジニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルを用い、4 - フェノキシフェニルイソシアネート (実施例 4 1 4 ではそのまま用いる) の代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 1 4 N - (4 - フェノキシフェニル) - 4 - (1 - フタラジニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 4)

収率: 98% (2 段階)

融点: 202-203 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.20 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 7.95-7.83 (3H, m), 7.41-7.26 (4H, m), 7.07 (1H, m), 7.00-6.96 (4H, m), 6.82 (1H, brs), 3.84-3.81 (4H, m), 3.66-3.63 (4H, m).

FAB-Mass: 426 (M⁺ + 1)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm⁻¹): 1649, 1587, 1531, 1506, 1487, 1410, 1377, 1228, 1003, 835.

実施例 4 1 5 N - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (1 - フタラジニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 5)

収率: 10%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.19 (1H, brs), 9.36 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.3Hz), 8.17 (2H, d, J=9.2Hz), 8.04-7.84 (3H, m), 7.77 (2H, d, J=9.2Hz), 3.75 (4H, m), 3.15 (4H, m).

以下の実施例 4 1 6 および 4 1 7 においては実施例 3 2 9 の 4 - (6, 7 - ジフルオロ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに参考例 2 0 (1) で得られる 4 - (4 - クロロ - 1 - フタラジニル) - 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルを用い、4 - フェノキシフェニルイソシアネート (実施例 4 1 6 ではそのまま用いる) の代わりに対応するイソシアネートを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物

を得た。

実施例 4 1 6 4-(4-クロロ-1-フタラジニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 4 1 6)

収率: 100%

融点: 196-197 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.25 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 3.0Hz), 8.08 (1H, dd, $J=6.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.97-7.90 (2H, m), 7.39-7.26 (4H, m), 7.04 (1H, m), 6.98-6.93 (4H, m), 6.88 (1H, brs), 3.82-3.78 (4H, m), 3.60-3.57 (4H, m).

FAB-Mass: 462 ($\text{M}^+ + 3$), 460 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1655, 1508, 1489, 1410, 1242, 997, 775.

実施例 4 1 7 4-(4-クロロ-1-フタラジニル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 4 1 7)

収率: 68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 9.21 (1H, brs), 8.24 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.09-7.98 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 3.88-3.84 (4H, m), 3.57-3.53 (4H, m).

FAB-Mass: 415 ($\text{M}^+ + 3$), 413 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 1 8 4-(4-ベンジル-1-フタラジニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド (化合物 4 1 8)

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに、1-ベンジル-4-(1-ピペラジニル)フタラジンを用いること以外は、実施例 60 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 75%

融点: 100-101 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.07-7.99 (2H, m), 7.81-7.70 (2H, m), 7.39-7.15 (10H, m), 7.03 (1H, m), 6.97-6.90 (4H, m), 4.60 (2H, s), 3.81-3.77 (4H, m), 3.57-3.53 (4H, m).

FAB-Mass: 516 ($\text{M}^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1637, 1541, 1508, 1491, 1414, 1227, 995, 768.

実施例 4 1 9 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-8-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 1 9)

4-(6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 2 1 で得られる 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 95% (2 段階)

融点: 125-128 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.18(1H, s), 7.49(1H, s), 7.40-7.28(5H, m), 7.06(1H, m), 7.01-6.98(4H, m), 6.77(1H, brs), 4.13-4.04(4H, m), 3.85-3.82(4H, m), 3.63-3.60(4H, m), 1.44(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 538 (M⁺ +1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1728, 1714, 1645, 1506, 1491, 1471, 1414, 1223, 993, 752.

実施例 4 2 0 4-(1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-8-イル)-N-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 2 0)

参考例 2 1 (5) で得られた 4-(8-クロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 758.4mg(1.65mmol) のジクロロメタン 20ml 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 50ml を加え、同温度で 5 時間攪拌した。溶媒留去後、トルエンで 2 回共沸し、残渣を酢酸 20ml に溶解させ、これに 10%パラジウム-炭素 300mg の水 5ml 懸濁液を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒留去後、トリエチルアミンで共沸し、残渣をジメチルホルムアミド 10ml に溶解させ、4-ニトロフェニルイソシア

ネート 297.3mg (1.81mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 53%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 9.18 (1H, s), 8.98 (1H, brs), 8.11 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.49 (1H, s), 4.13-4.03 (4H, m), 3.90-3.87 (4H, m), 3.57-3.54 (4H, m), 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 491 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 2 1 4- (5-クロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-8-イル) -N- (4-フェノキシフェニル) -1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 2 1)

4- (6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル) -1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 2 1 (5) で得られる 4- (8-クロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル) -1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 172-173 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.32-7.27 (2H, m), 7.08-7.02 (2H, m), 6.98-6.94 (4H, m), 4.16-4.05 (4H, m), 3.84-3.80 (4H, m), 3.57-3.53 (4H, m), 1.44 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 572 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1726, 1495, 1412, 1383, 1223.

実施例 4 2 2 4- (1-イソキノリル) -N- (4-フェノキシフェニル) -1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 2 2)

4- (6, 7-ジフルオロ-4-キナゾリニル) -1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに参考例 1 9 で得られる 4- (1-イソキノリル)

— 1 — ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを用いること以外は、実施例 3 2 9 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 100%

融点: 122-123 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.14 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.35-7.24 (5H, m), 7.03 (1H, m), 6.96-6.91 (5H, m), 3.76-3.72 (4H, m), 3.45-3.41 (4H, m).

FAB-Mass: 425 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1637, 1541, 1508, 1489, 1406, 1225.

以下の実施例 4 2 3 ~ 4 2 5 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2 (1 9 6 8) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)イソキノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 2 3 4-(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 2 3)

収率: 87%

融点: 178-179 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.07 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.37-7.26 (5H, m), 7.21 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.05 (1H, m), 6.98-6.95 (4H, m), 6.76 (1H, brs), 4.01 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.78-3.74 (4H, m), 3.42-3.38 (4H, m).

FAB-Mass: 485 ($M^+ + 1$)

IR (KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1633, 1541, 1508, 1489, 1477, 1417, 1377, 1296, 1250, 1215, 1201, 991, 860, 752.

実施例 4 2 4 N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 2 4)

収率: 76%

融点: 171-172 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.02(1H, d, J=5.6Hz), 7.34-7.24(6H, m), 7.19(1H, d, J=5.6Hz), 7.03(1H, s), 6.18(1H, br), 4.90(2H, d, J=3.3Hz), 4.07(4H, m), 3.98(3H, s), 3.97(3H, s), 3.42-3.40(4H, m).

FAB-Mass: 423(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1568, 1539, 1508, 1479, 1437, 1419, 1335, 1267, 1230, 1215, 1201, 1161, 987.

実施例 4 2 5 4-(6, 7-ジメトキシ-1-イソキノリル)-N-(3-ピコリル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 4 2 5)

収率: 66%

融点: 195-197 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリー体, CDCl₃) δ (ppm): 8.43-8.41(2H, m), 8.01(1H, d, J=5.6Hz), 7.78(1H, ddd, J=7.9Hz, 2.0Hz, 1.7Hz), 7.33(1H, s), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 5.0Hz), 7.20(1H, br), 7.19(1H, d, J=5.6Hz), 7.04(1H, s), 4.95(2H, d, J=5.3Hz), 4.17-4.13(4H, m), 3.99(3H, s), 3.98(3H, s), 3.43-3.40(4H, m).

FAB-Mass: 424(M⁺+1)

IR(塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1610, 1535, 1510, 1477, 1446, 1411, 1394, 1381, 1281.

以下の実施例 4 2 6 および 4 2 7 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)シンノリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 2 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-シンノリニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 4 2 6)

収率: 73%

融点: 165-167 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8.85 (1H, s), 8.73 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36 (2H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.15 (1H, s), 7.09 (1H, m), 6.97-6.94 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.77-3.74 (4H, m), 3.41-3.38 (4H, m).

FAB-Mass: 486 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1662, 1533, 1506, 1435, 1416, 1381, 1229, 997, 868.

実施例 4 2 7 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - シンノリニル) - N - (3 - ピコリル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 2 7)

収率: 89%

融点: 181-190 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.78 (1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz , 1.7Hz), 7.60 (1H, s), 7.28-7.22 (2H, m), 7.07 (1H, s), 4.98 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.24-4.20 (4H, m), 4.05 (3H, s), 4.03 (3H, s), 3.39-3.36 (4H, m).

FAB-Mass: 425 ($\text{M}^+ + 1$)

IR (KBr 錠剤法) ν (cm^{-1}): 1535, 1506, 1437, 1416, 1373, 1288, 1242, 984.

以下の実施例 4 2 8 ~ 4 3 1 においては、実施例 1 の 6, 7 - ジメトキシ - 4 - (1 - ピペラジニル) キナゾリンの代わりに (d 1) - 6, 7 - ジメトキシ - 4 - (トランス - 2, 5 - ジメチル (1 - ピペラジニル)) キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 2 8 (d 1) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - (トランス - 2, 5 - ジメチル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 2 8)

収率: 51%

融点: 182-184 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.38-7.26 (5H, m), 7.09-7.04 (2H, m),

7.00-6.96(4H, m), 6.54(1H, brs), 4.70(1H, m), 4.39(1H, m), 4.03(3H, s), 4.00(3H, s), 3.88(2H, m), 3.82-3.74(2H, m), 1.38(3H, d, J=6.6Hz), 1.33(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 514($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1641, 1539, 1508, 1489, 1429, 1333, 1221, 1169.

実施例 4 2 9 (d 1) - 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - N - (4-ニトロフェニル) - (トランス-2, 5-ジメチル) - 1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 2 9)

収率: 100%

融点: 226-227 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(1H, s), 8.15(2H, d, J=9.2Hz), 7.63(2H, d, J=9.2Hz), 7.52(1H, brs), 7.24(1H, s), 7.09(1H, s), 4.71(1H, m), 4.48(1H, m), 4.01(3H, s), 4.00(3H, s), 3.90-3.89(2H, m), 3.85-3.73(2H, m), 1.37(3H, d, J=6.6Hz), 1.33(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 467($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1647, 1541, 1504, 1417, 1331, 1244, 1109, 1039, 1001, 851, 750.

実施例 4 3 0 (d 1) - N-ベンジル-4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - (トランス-2, 5-ジメチル) - 1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 3 0)

収率: 88%

融点: 102-103 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.61(1H, s), 7.35-7.28(5H, m), 7.20(1H, s), 7.06(1H, s), 6.39(1H, brt, J=5.0Hz), 5.01(2H, dd, J=14.5Hz, 5.0Hz), 4.86(1H, dd, J=14.6Hz, 5.0Hz), 4.73(1H, m), 4.24(1H, m), 3.98(3H, s), 3.98(3H, s), 3.95-3.71(3H, m), 1.35(3H, d, J=6.6Hz), 1.27(3H, d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 452($M^+ + 1$)

IR(KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1576, 1506, 1473, 1429, 1335, 1242, 1211, 1167, 1055.

1003.

実施例 4 3 1 (d 1) - 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - N - (3-ピコリル) - (トランス-2, 5-ジメチル) - 1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 3 1)

収率: 73%

融点: 224-225 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.63(1H, s), 8.49(1H, dd, J=4.6Hz, 1.3Hz), 8.45(1H, s), 7.79(1H, d, J=7.6Hz), 7.28(1H, dd, J=7.6Hz, 4.6Hz), 7.23(1H, s), 7.05(1H, s), 6.56(1H, br), 5.05(2H, dd, J=15.2Hz, 5.3Hz), 4.91(1H, dd, J=14.9Hz, 5.0Hz), 4.75(1H, m), 4.26(1H, m), 4.02(3H, s), 3.99(3H, s), 3.91(3H, m), 1.35(3H, d, J=6.3Hz), 1.28(3H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 453(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1547, 1508, 1475, 1427, 1406, 1328, 1242, 1001.

以下の実施例 4 3 2 ~ 4 3 4 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに 6, 7-ジメトキシ-4-[シス-3, 5-ジメチル(1-ピペラジニル)]キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 3 2 4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) - N - (4-ニトロフェニル) - (シス-2, 6-ジメチル) - 1-ピペラジニカルボキサミド (化合物 4 3 2)

収率: 95%

融点: 237-238 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.74(1H, s), 8.37(1H, brs), 8.15(2H, d, J=9.2Hz), 7.76(2H, d, J=9.2Hz), 7.37(1H, s), 7.29(1H, s), 4.60(2H, m), 4.05(3H, s), 4.02(3H, s), 4.00(2H, m), 3.21(2H, dd, J=12.9Hz, 4.3Hz), 1.66(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 467(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1662, 1535, 1502, 1427, 1329, 1313, 1246, 1140, 1111, 1061, 1003, 851,

実施例 4 3 3 N-ベンジル-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-
-(シス-2, 6-ジメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物
4 3 3)

収率: 90%

融点: 165-166 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 7.38-7.29(6H, m), 7.27(1H, s), 5.98(1H, brt, J=4.6Hz), 5.06(2H, m), 4.95(2H, d, J=4.6Hz), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.97(2H, m), 3.26(2H, dd, J=13.2Hz, 4.3Hz), 1.64(6H, d, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 452(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1537, 1506, 1475, 1454, 1427, 1335, 1236, 1136, 1003, 698.

実施例 4 3 4 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3-ピ
コリル)- (シス-2, 6-ジメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化
合物 4 3 4)

収率: 93%

融点: 187-188 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.71(1H, s), 8.54-8.51(2H, m), 7.78(1H, m), 7.32-
7.28(3H, m), 6.32(1H, brt, J=5.0Hz), 5.09(2H, m), 5.01(2H, d, J=5.0Hz),
4.04(3H, s), 4.00(3H, s), 4.00(2H, m), 3.27(2H, dd, J=13.2Hz, 4.3Hz), 1.65(6H,
d, J=6.6Hz).

FAB-Mass: 453(M⁺+1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1541, 1506, 1475, 1429, 1371, 1336, 1255, 1236, 1213,
1134, 1061, 1001, 918, 872, 849, 822, 716.

以下の実施例 4 3 5 ~ 4 3 7 においては、実施例 1 の 6, 7-ジメトキシ-4-
-(1-ピペラジニル)キナゾリンの代わりに南アフリカ特許 6 7 0 6 5 1 2
(1 9 6 8) に記載の方法で得られる 6, 7-ジメトキシ-4-ホモ(1-ピペ

ラジニル) キナゾリンを用い、またフェニルイソシアネートの代わりに対応するイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 3 5 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - フェノキシフェニル) - 1 - ホモピペラジンカルボキサミド (化合物 4 3 5)

収率: 95%

融点: 93-96 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.58(1H, s), 7.33-7.26(4H, m), 7.21(1H, s), 7.18(1H, s), 7.05(1H, m), 6.97-6.92(4H, m), 6.71(1H, brs), 4.04-3.84(6H, m), 4.00(3H, s), 3.96(3H, s), 3.69-3.65(2H, m), 2.17-2.14(2H, m).

FAB-Mass: 500 (M⁺ + 1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1641, 1576, 1508, 1489, 1417, 1356, 1223, 851.

実施例 4 3 6 N - ベンジル - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ホモピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 3 6)

収率: 89%

融点: 86-88 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.50(1H, s), 7.30-7.22(5H, m), 7.17(1H, s), 7.15(1H, s), 6.25(1H, brt, J=5.0Hz), 4.85(2H, d, J=5.0Hz), 4.22-4.20(2H, m), 4.09-4.05(2H, m), 3.97(3H, s), 3.95(3H, s), 3.89-3.85(4H, m), 2.20-2.16(2H, m).

FAB-Mass: 438 (M⁺ + 1)

IR(KBr錠剤法) ν (cm⁻¹): 1576, 1506, 1454, 1429, 1354, 1250, 1207.

実施例 4 3 7 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (3 - ピコリル) - 1 - ホモピペラジンチオカルボキサミド・2 塩酸塩 (化合物 4 3 7)

収率: 61%

融点: 177-183 °C (塩酸塩)

¹H-NMR(フリー体, CDCl₃) δ (ppm): 8.50(1H, s), 8.44(1H, dd, J=4.9Hz, 1.6Hz), 8.38(1H, d, J=2.3Hz), 7.65(1H, ddd, J=7.6Hz, 2.3Hz, 1.6Hz), 7.30(1H, s).

7.18 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 4.9Hz), 7.16 (1H, s), 6.64 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.89 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.26-4.24 (2H, m), 4.11-4.07 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.97 (2H, m), 3.90-3.86 (2H, m), 2.22-2.17 (2H, m).

FAB-Mass: 439 ($M^+ + 1$)

IR (塩酸塩, KBr錠剤法) ν (cm^{-1}): 1622, 1527, 1502, 1470, 1441, 1392, 1360, 1323, 1284, 1217.

以下の実施例 438～439 においては、フェニルイソシアネートのかわりに対応するイソチオシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 438 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-メトキシカルボニルメチル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 438)

収率: 82%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.28 (1H, brt, $J=4.3\text{Hz}$), 4.49 (2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.16-4.08 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.88-3.84 (4H, m), 3.82 (3H, s).

FAB-Mass: 406 ($M^+ + 1$)

実施例 439 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-モルホリノフェニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 439)

収率: 64%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 8.10 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.20-7.08 (4H, m), 4.21-4.16 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.92-3.84 (8H, m), 2.93-2.90 (4H, m).

FAB-Mass: 495 ($M^+ + 1$)

以下の実施例 440～444 においては、4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボン酸クロリドのかわりに米国特許 3723434 (1973) に記載の方法で得られる 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸クロリドを用い、4-プロモベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いること以外は、実施例 185 と同様

の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 4 0 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - フェナシル - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 4 0)

収率: 19%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.64 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.12 (1H, s), 5.75 (1H, brt, $J=3.9\text{Hz}$), 4.82 (2H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.73 (8H, s).

FAB-Mass: 436 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 4 1 N - (4 - tert - ブチルベンジル) - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 4 1)

収率: 96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (1H, s), 7.39-7.21 (5H, m), 7.09 (1H, s), 5.38 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.69-3.63 (8H, m), 1.31 (9H, s).

FAB-Mass: 464 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 4 2 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - メシルベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 4 2)

収率: 69%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.54 (1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.70 (8H, brs), 3.02 (3H, s).

FAB-Mass: 486 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 4 3 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - スルファモイルベンジル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 4 3)

収率: 79%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.56 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (3H, br), 7.24 (1H, s), 7.17 (1H, s), 4.32 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.61-3.59 (8H, m).

FAB-Mass: 487 (M^+ +1)

実施例 4 4 4 N-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニルメチル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 4 4)

収率: 97%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.25(1H, s), 7.09(1H, s), 6.90-6.82(4H, m), 5.21(1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 4.31(2H, m), 4.02(3H, s), 4.06-3.95(1H, m), 3.98(3H, s), 3.74-3.63(8H, m), 3.59-3.48(2H, m).

FAB-Mass: 466 (M^+ +1)

以下の実施例 4 4 5 ~ 4 4 7 においては、4-プロモベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いること以外は、実施例 1 8 5 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 4 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-フェニル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 4 5)

収率: 42%

融点: 99-100 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(1H, s), 8.06(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.67(1H, m), 7.54(2H, m), 7.28(1H, s), 7.13(1H, s), 6.94(1H, br), 5.19(2H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 4.20-4.16(4H, m), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.91-3.87(4H, m).

FAB-Mass: 452 (M^+ +1)

実施例 4 4 6 N-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルメチル]-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 4 6)

収率: 91%

融点: 108-111 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(1H, s), 7.32-7.22(5H, m), 7.09(1H, s), 5.56(1H, brt, $J=4.3\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 4.00-3.91(4H, m), 3.98(3H, s), 3.88(2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 3.84-3.80(4H, m), 1.02(2H, m), 0.93(2H, m).

FAB-Mass: 500 ($M^+ + 3$), 498 ($M^+ + 1$)

実施例 4 4 7 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - [2 - (4 - イミダゾリル) エチル] - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 4 7)

収率: 35%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.99 (1H, brs), 7.60 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.12 (1H, s), 6.88 (1H, s), 4.16-4.13 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.93-3.83 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 428 ($M^+ + 1$)

以下の実施例 4 4 8 ~ 4 5 6 においては、4 - イソプロピルベンジルアミンのかわりに対応するアミンを用いること以外は、実施例 1 5 4 と同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 4 4 8 N - ベンジル - 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - メチル - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 4 8)

収率: 58%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 7.40-7.26 (6H, m), 7.12 (1H, s), 4.95 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.75 (8H, m), 3.05 (3H, s).

FAB-Mass: 438 ($M^+ + 1$)

実施例 4 4 9 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 4 9)

収率: 64%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (1H, s), 7.72 (1H, brs), 7.24 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.08-4.06 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.85-3.82 (8H, m), 3.14-3.11 (4H, m).

FAB-Mass: 495 ($M^+ + 1$)

実施例 4 5 0 4 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - N - [4 - (6 - メチル - 2 - ベンゾチアゾリル) フェニル] - 1 - ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 0)

収率: 57%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9.69 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.24 (1H, s), 4.17 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.87 (4H, m), 2.46 (3H, s).

FAB-Mass: 557 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 5 1 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(2-ピリジル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 1)

収率: 72%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 7.98-7.95 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.78-7.67 (3H, m), 7.31-7.20 (4H, m), 7.08 (1H, s), 4.16-4.06 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.93-3.80 (4H, m).

FAB-Mass: 487 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 5 2 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(2-チエニルメチル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 2)

収率: 82%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.62 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$, 1.0Hz), 7.23 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, 1.0Hz), 6.96 (1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.18 (1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 5.08 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.12-4.07 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.86-3.82 (4H, m).

FAB-Mass: 430 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 5 3 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[2-(2-ピリジル)エチル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 3)

収率: 82%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.51 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.12 (1H, br), 7.63 (1H, ddd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.6Hz , 1.7Hz), 7.26-7.18 (3H, m), 7.13 (1H, s), 4.15-4.06 (6H, m), 4.02 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.88-3.85 (4H, m), 3.11 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 439 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 5 4 N-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニルメチル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 4)

収率: 98%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.26(1H, s), 7.11(1H, s), 6.90-6.83(4H, m), 6.20(1H, brt, J=5.3Hz), 4.53(1H, m), 4.36(1H, dd, J=11.6Hz, 2.3Hz), 4.27(2H, m), 4.11-4.04(4H, m), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.95(1H, m), 3.92-3.85(4H, m).

FAB-Mass: 482(M⁺ +1)

実施例 4 5 5 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-{4-[1-(1, 2, 4-トリアゾリル)]フェニル}-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 5)

収率: 61%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.57(1H, brs), 9.25(1H, s), 8.56(1H, s), 8.23(1H, s), 7.79(2H, d, J=8.6Hz), 7.53(2H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 7.24(1H, s), 4.17-3.99(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 3.88-3.89(4H, m).

実施例 4 5 6 4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(2-オキソピロリジニル)フェニル]-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 5 6)

収率: 58%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.39(1H, brs), 8.55(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, s), 7.23(1H, s), 4.13(4H, m), 3.94(3H, s), 3.94(3H, s), 4.05-3.81(6H, m), 2.49-2.46(2H, m), 2.09-2.03(2H, m).

実施例 4 5 7 N-(4-アセトアミドフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 5 7)

実施例 2 2 1 で得られた N-(4-アミノフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 514.0mg(1.26mmol) のジクロロメタン 10ml 溶液に、氷冷下無水酢酸 0.18ml(1.89mmol) およびトリエ

チルアミン 0.53ml (3.78mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、無水酢酸 0.18ml (1.89mmol)およびトリエチルアミン 0.53ml (3.78mmol)を加え、更に終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 34%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9.79(1H, brs), 8.57(1H, s), 8.56(1H, brs), 7.44(2H, J=8.9Hz), 7.37(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(1H, s), 7.20(1H, s), 3.93(3H, s), 3.93(3H, s), 3.68(8H, m), 1.90(3H, s).

FAB-Mass: 451(M⁺ +1)

実施例 4 5 8 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-[4-(3-エチルチオウレイド)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 5 8)

実施例 2 2 1 で得られた N-(4-アミノフェニル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド 514.0mg (1.26mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、エチルイソチオシアネート

0.13ml (1.51mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、エチルイソチオシアネート

0.13ml (1.51mmol)を加え、更に終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 33%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.69(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.42(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, s), 6.82(1H, brs), 6.01(1H, br), 4.04(3H, s), 4.01(3H, s), 3.77(8H, m), 3.65(2H, m), 1.18(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 496(M⁺ +1)

実施例 4 5 9 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 5 9)

実施例 2 0 8 で得られた 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド

152.7mg (0.33mmol) をエタノール 10ml に懸濁させ、10 規定水酸化ナトリウム水溶液 1ml および 30% 過酸化水素水 1ml を加え、終夜攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、4 規定塩酸で中性にした後、ジクロロメタンで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 20%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(1H, s), 7.27(1H, s), 7.10(1H, s), 6.84-6.78(3H, m), 5.95(2H, s), 4.80(1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.37(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.71-3.63(8H, m).

FAB-Mass: 452 ($M^+ + 1$)

実施例 460 4-(6-メトキシ-7-メチル-4-キナゾリニル)-N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 460)

6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンのかわりに 6-メトキシ-7-メチル-4-(1-ピペラジニル)キナゾリンを用いること以外は、実施例 208 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 47%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.65(1H, s), 7.68(1H, s), 7.04(1H, s), 6.87-6.77(3H, m), 5.97(2H, s), 5.95(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.80(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.09-4.07(4H, m), 3.93(3H, s), 3.89-3.85(4H, m), 2.40(3H, s).

FAB-Mass: 452 ($M^+ + 1$)

実施例 461 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 461)

実施例 361 で得られた N-ベンジル-4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド 4.26g (9.44mmol) のエタノール 100ml および水 10ml 懸濁液に、氷冷下で鉄粉 4.26g (76.3mmol) および塩化第二鉄・六水和物 430mg (1.59mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で 4 時間加熱還流した。鉄粉をセライトで濾別し、溶媒留去した後、残渣をシリカゲルクロマ

トグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 92%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.54(1H, s), 7.38-7.37(5H, m), 7.07(1H, s), 6.93(1H, s), 5.76(1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.91(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.07-4.04(4H, m), 3.78-3.74(4H, m), 3.61(1H, br), 3.30(2H, m), 1.68(2H, brs), 1.37(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 422 ($M^+ + 1$)

実施例 4 6 2 4-(6-アセトアミド-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 4 6 2)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジinchオカルボキサミド 528mg(1.25mmol) のジメチルホルムアミド 15ml 溶液に、トリエチルアミン 0.57ml(4.09mmol) および無水酢酸 0.31ml(3.29mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 27%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70(1H, brs), 8.42(1H, s), 7.76(1H, s), 7.32-7.23(5H, m), 6.74(1H, s), 6.28(1H, brt, $J=5.0\text{Hz}$), 4.86(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.75(1H, br), 3.93(4H, m), 3.73(4H, m), 3.06(2H, m), 2.20(3H, s), 1.19(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 464 ($M^+ + 1$)

実施例 4 6 3 4-(6-ベンズアミド-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 4 6 3)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジinchオカルボキサミド 504.9mg(1.20mmol) のジクロロメタン 15ml 溶液に、トリエチルアミン 0.50ml(3.6mmol) およびベンゾイルクロリド 0.17ml(1.44mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶

媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率：38%

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.23(1H, br), 8.36(1H, s), 7.97(2H, d, J=7.3Hz), 7.57-7.22(9H, m), 6.79(1H, s), 6.31(1H, brt, J=4.6Hz), 4.83(2H, d, J=4.6Hz), 4.65(1H, br), 4.06-3.86(4H, m), 3.67(4H, m), 3.05(2H, dq, J=6.9Hz, 4.6Hz), 1.17(3H, t, J=6.9Hz).

FAB-Mass: 526(M⁺ +1)

実施例 4 6 4 N-ベンジル-4-[7-エチルアミノ-6-(3-エチルウレイド)-4-キナゾリニル]-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 4 6 4)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジinchオカルボキサミド 502.5mg(1.19mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、エチルイソチオシアネート

0.10ml(1.19mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。更にエチルイソチオシアネート 0.10ml(1.19mmol)を加え、80℃で4時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率：29%

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.00(1H, brs), 8.59(1H, s), 7.77-7.74(3H, m), 7.64(1H, s), 7.36-7.31(5H, m), 4.36(2H, m), 4.00(4H, m), 3.79(4H, m), 3.55(2H, m), 3.37-3.28(2H, m), 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 1.13(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-Mass: 509(M⁺ +1)

実施例 4 6 5 N-ベンジル-4-[7-エチルアミノ-6-メシルアミノ-4-キナゾリニル]-1-ピペラジinchオカルボキサミド (化合物 4 6 5)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジinchオカルボキサミド 528mg(1.25mmol) のジメチルホルムアミド 15ml 溶液に、トリエチルアミン 0.57ml(4.09mmol)および

メタンスルホニルクロリド 0.31ml (1.55mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。更にメタンスルホニルクロリド 0.06ml (0.31mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 6%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.48 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.36-7.29 (5H, m), 6.80 (1H, s), 5.94 (1H, brt, $J=4.9\text{Hz}$), 5.27 (1H, br), 4.88 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.05-4.01 (4H, m), 3.89-3.86 (4H, m), 3.19 (2H, m), 3.01 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 500 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 6 6 N-(2-クロロエチル)-4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボキサミド (化合物 4 6 6)

実施例 1 のフェニルイソシアネートのかわりに 2-クロロエチルイソシアネートを用いること以外は、実施例 1 と同様の方法により目的化合物を得た。

収率: 60%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.70 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.14 (1H, brt, $J=5.3\text{Hz}$), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.72-3.64 (12H, m).

FAB-Mass: 382 ($\text{M}^+ + 3$), 380 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 6 7 N-ベンジル-4-(3-エチル-1,3-ジヒドロ-2-チオキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 6 7)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 502.7mg (1.19mmol) のエタノール 10ml 溶液に、トリエチルアミン 1.66ml (11.9mmol) および二硫化炭素 10ml (166mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 41%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 13.00 (1H, br), 8.60 (1H, s), 8.32 (1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.33-7.23 (5H, m), 4.83 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.07 (4H, m), 3.82 (4H, m), 1.29 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

FAB-Mass: 464 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 6 8 N-ベンジル-4-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 6 8)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 528mg (1.25mmol) のジメチルホルムアミド 15ml 溶液に、トリエチルアミン 0.57ml (4.09mmol) および無水酢酸 0.31ml (3.29mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.38-7.27 (5H, m), 5.95 (1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.91 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.16-3.93 (8H, m), 3.09 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.69 (3H, s), 1.48 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 446 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 4 6 9 N-ベンジル-4-(3-エチル-3H-イミダゾ[4,5-g]キナゾン-8-イル)-1-ピペラジンチオカルボキサミド (化合物 4 6 9)

実施例 4 6 1 で得られた 4-(6-アミノ-7-エチルアミノ-4-キナゾリニル)-N-ベンジル-1-ピペラジンチオカルボキサミド 504.4mg (1.20mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、氷冷下でピリジン 0.29ml (3.60mmol) およびオキザリルクロリド 0.13ml (1.49mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、80℃で5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物を無色結晶として得た。

収率: 55%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.37-7.31 (5H, m), 6.16 (1H, brt, $J=4.6\text{Hz}$), 4.92 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.16-4.08 (4H, m), 4.00-3.97 (4H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

FAB-Mass: 432 ($\text{M}^+ + 1$)

参考例 1 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン

(1) 公知の方法 (特開昭 61-207388) により得られる 1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 7.86g (40.9mmol) の無水酢酸 100ml 溶液に発煙硝酸 3.46ml (86.4mmol) を加え、0℃で 3.5 時間攪拌した。反応溶液を氷水にあげ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、1, 3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 7.78g (80%) を得た。

(2) (1) で得られた化合物 7.78g (32.8mmol) のジメチルホルムアミド 100ml 溶液に氷冷下で水素化ナトリウム 3.94g (98.5mmol) を加え、同温度で 15 分間攪拌し、これにヨウ化メチル 6.13ml (98.5mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチル 8.58g (99%) を得た。

(3) (2) で得られた化合物 8.58g (32.4mmol) のエタノール 100ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 1.6g を加え、水素雰囲気下、室温で 5.5 時間攪拌した。濾過助剤を用いて触媒を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮することにより、6-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルを得た。

(4) (3) で得られた化合物のホルムアミド 100ml 溶液を 190℃で 2 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取することにより、1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジメチルイミダゾ-2H, 7H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-2, 8-ジオン 4.73g (2 段階で 64%) を得

た。

(5) (4) で得られた化合物 4.73g(20.6mmol) をオキシ塩化リン 50ml 中で 1.5 時間加熱還流した。反応液を冷却後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、これに氷水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、8-クロロ-1,3-ジヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリンを得た。

(6) 無水ピペラジン 17.72g(206mmol) のイソプロピルアルコール 100ml 溶液に (5) で得られた化合物を加え、加熱還流した。反応液を濃縮後、得られた残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより、標記化合物を得た。

参考例 2 1,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン

参考例 1 (1) で得られた 2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルおよびヨウ化エチルを用い、参考例 1 (2) ~ (6) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 3 1,3-ジヒドロ-1,3-ジプロピル-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン

参考例 1 (1) で得られた 1,3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルおよびヨウ化プロピルを用い、参考例 1 (2) ~ (6) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 4 1,3-ジブチル-1,3-ジヒドロ-2-オキソ-8-(1-ピペラジニル)-2H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン

参考例 1 (1) で得られた 1,3-ジヒドロ-6-ニトロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルおよびヨウ化ブチルを用い、参考例 1 (2) ~ (6) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 5 4-(1, 3-ジヒドロ-3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) WO 95-06648に記載の方法で得られる7-エチルアミノ-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン 5.42g(23.2mmol)をオキシ塩化リン 60ml 中で2時間加熱還流した。反応液を放冷後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、トルエンで2回共沸した。残渣を THF 50ml に溶解させ、無水ピペラジン 19.95g(232.0mmol)のエタノール 50ml 溶液に、氷冷下でゆっくり滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより、7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリン 6.28g(94%)を得た。

(2) 7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリン 1.08g(3.75mmol)のジクロロメタン 20ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 2.61ml(18.7mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート 1.33ml (5.79mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、4-(7-エチルアミノ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 1.39g(92%)を得た。

(3) (2)で得られた化合物 1.29g(3.22mmol)のエタノール 20ml 懸濁液に、10%パラジウム-炭素 300mg を加え、水素気流下、室温で6時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジメチルホルムアミド 20ml に溶解させ、トリエチルアミン 2.25ml(16.1mmol)および1, 1'-カルボニルジイミダゾール 1.05g(6.48mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で4.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-(1, 3-ジヒドロ-3-エチル-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]キナゾリン-8-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 2.02g(quant.)を得た。

(4) (3)で得られた化合物 1.42g(3.57mmol)のジメチルホルムアミド 15ml 溶

液に、氷冷下で 60%水素化ナトリウム 213.7mg(14.8mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌し、これにヨウ化メチル 0.44ml(7.07mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 748.6mg(51%)を得た。

参考例 6 4-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジinch
オカルボン酸クロリド

チオホスゲン 3.06ml(40.1mmol)のジクロロメタン 100ml 溶液に、南アフリカ特許 67 06512(1968)に記載の方法で得られる 6,7-ジメトキシ-4-(1-ピペラジニル)キナゾリン 10g(36.5mmol)のジクロロメタン 100ml 溶液およびトリエチルアミン 12.4ml(89.1mmol)を氷冷下でゆっくり加えた。アルゴン雰囲気下、同温度で 2 時間攪拌した後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 6.65g(52%)を得た。

参考例 7 4-(6,7-ジフルオロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販の 2-アミノ-4,5-ジフルオロ安息香酸 4.81g(27.8mmol)のエタノール 20ml 溶液に、ピペリジン 1.92ml(19.4mmol)および 1,3,5-トリアジン 2.25g(27.8mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、6.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒留去し、残渣に水を加え、4 規定塩酸で中和し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、6,7-ジフルオロ-4(3H)-キナゾロン 4.37g(86%)を得た。

(2) (1) で得られた化合物 1.89g(10.4mmol)を、オキシ塩化リン 25ml 中で 1.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、トルエンで 2 回共沸した。残渣を THF 20ml とジメチルホルムアミド 5ml に溶解させ、トリエチルアミン 7.25ml(52.0mmol)および N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 4.84g(26.0mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。溶媒留去後、残渣に水を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 2.60g(71%)を得た。

参考例 8 4-(7-エトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペ

ラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販のバニリン酸 52.6g(313mmol)のジメチルホルムアミド 250ml 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム 129.8g(939mmol)をゆっくり加え、次いで臭化ベンジル 78.2ml(657mmol)をゆっくり加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後することにより、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸ベンジルエステル 104.2g(96%)を得た。

(2) (1)で得られた化合物 22.5g(64.7mmol)の無水酢酸 200ml 溶液を-15℃に冷却し、発煙硝酸 6.11ml(153mmol)を加え、氷冷下で7.5時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、水酸化ナトリウム水溶液で pH=7 に調整し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸ベンジルエステル 25.6g(100%)を得た。

(3) (2)で得られた化合物 10.2g(25.9mmol)の酢酸 120ml 溶液に、氷冷下で亜鉛末 9.6g(146mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。亜鉛末をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣にジクロロメタンを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより2-アミノ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシ安息香酸ベンジルエステル 9.2g(97%)を得た。

(4) (3)で得られた化合物 9.15g(25.2mmol)をホルムアミド 100ml 中で150℃で1.5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4(3H)-キナゾロン 6.18g(87%)を得た。

(5) (4)で得られた化合物 6.83g(24.2mmol)をオキシ塩化リン 80ml 中で3時間加熱還流した。反応液を放冷後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、トルエンで2回共沸した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン 6.66g(92%)を得た。

(6) (5)で得られた化合物 6.66g(22.2mmol)を THF50ml に溶解させ、トリエ

チルアミン 15.5ml(111mmol)およびN-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 12.4g(66.5mmol)を加え、アルゴン雰囲気下で4時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル 9.25g(93%)を得た。

(7) (6) で得られた化合物 4.67g(10.4mmol)をエタノール 40ml に溶解させ、10% パラジウム-炭素 1gを加え、水素気流下、40℃で4時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジメチルホルムアミド 30ml に溶解させ、炭酸カリウム 1.72g(12.4mmol) およびヨウ化エチル 1.24ml(12.4mmol)を加え、アルゴン雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより、標記化合物 3.28g(82%)を得た。

参考例 9 4-(7-イソプロポキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 8 (6) で得られる (7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステルおよびヨウ化イソプロピルを用い、参考例 8 (7) に記載した方法に準じて反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 10 4-(6-エトキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

市販のイソバニリン酸を用いること以外は、参考例 8 (1) ~ (7) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、標記化合物を得た。

参考例 11 4-(7-メトキシ-6-メシロキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販のイソバニリン酸を用いること以外は、参考例 8 (1) ~ (6) に記載した方法に準じて順次反応させることにより、(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステルを

得た。

(2) (1) で得られた化合物 965.4mg (2.15mmol) をエタノール 20ml に溶解させ、10% パラジウム-炭素 200mg を加え、水素気流下、50℃で12.5時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン 10ml に溶解させ、トリエチルアミン 0.90ml (6.46mmol) および塩化メタンスルホニル 0.25ml (3.23mmol) を加え、アルゴン雰囲気下室温で終夜攪拌した。ピリジン 15ml を加え、更に終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより、標記化合物 609.6mg (65%) を得た。

参考例 12 4-(7-クロロ-6-ニトロ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

WO 95-06648 に記載の方法で得られる 7-クロロ-6-ニトロ-4(3H)-キナゾロンを使う以外は、参考例 7 の (2) に準じて標記化合物を得た (45%)。

参考例 13 4-(4-ベンゾ[g]キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー (J. Chem. Soc.), 4191-4206 (1956) に記載の方法で得られる 4(3H)-ベンゾ[g]キナゾロンを使う以外は、参考例 7 の (2) に準じて標記化合物を得た (43%)。

参考例 14 4-(6,7-エチレンジオキシー-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 40, 356-363 (1975) に記載の方法で得られる 6,7-エチレンジオキシー-4(3H)-キナゾロンを使う以外は、参考例 7 の (2) に準じて標記化合物を得た (45%)。

参考例 15 4-(2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

市販の 2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン 4.62g (17.8mmol) のジメチルホルムアミド 50ml 溶液に、トリエチルアミン 12.4ml (89.1mmol) および

N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 3.65g(19.6mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 7.15g(98%)を得た。

参考例 16 4-(6,7-ジメトキシ-2-モルホリノー4-キナゾリニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 15 で得られた化合物 1.22g(2.99mmol)のN-メチルピロリドン 15ml 溶液に、モルホリン 1.30ml(14.9mmol)を加え、140℃で3時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあげ、これに食塩を加えて析出した結晶を濾取、水洗、乾燥することにより、標記化合物 850.9mg(62%)を得た。

参考例 17 4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 68, 1264-1266 (1946). に記載の方法で得られる4-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシキノリンを使う以外は、参考例 7 の(2)に準じて標記化合物を得た(10%)。

参考例 18 4-(6,7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニル-4-キノリル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 14, 1060-1066 (1971)に記載の方法で得られる4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-エトキシカルボニルキノリンを使う以外は、参考例 15 に準じて標記化合物を得た(91%)。

参考例 19 4-(1-イソキノリル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

市販の1,3-ジクロロイソキノリンを使う以外は、参考例 19 に準じて標記化合物を得た(2段階、77%)。

参考例 20 4-(1-フタラジニル)-1-ピペラジincarボン酸 tert-ブチルエステル

(1) 市販の1,4-ジクロロフタラジン 2.09g(10.5mmol)のN-メチルピロリドン 20ml 溶液に、トリエチルアミン 7.32ml(52.5mmol)およびN-tert-ブトキ

シカルボニルピペラジン 2.35g(12.6mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、70℃で2時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水にあげ、これに食塩を加え、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、4-(4-クロロ-1-フタラジニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 2.77g(76%)を得た。

(2) (1) で得られた化合物 2.30g(6.59mmol)を酢酸 30ml に溶解させ、10% パラジウム-炭素 500mg を加え、水素気流下、50℃で3時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒留去後、トルエンで2回共沸させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 801.6mg(39%)を得た。

参考例 2 1 4-(1,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4,5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

(1) テトラヘドロ-ン・レターズ(Tetrahedron Lett.), 28, 1389-1392 (1987) に記載の方法により合成できる1,3-ジヒドロ-5,6-ジメチル-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 48g(296mmol)のジメチルホルムアミド 200ml 溶液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム 25g(625mmol)を加え、10分間攪拌した後、ヨウ化エチル 50ml(625mmol)を加え、同温度でさらに1時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して、1,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-5,6-ジメチル-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンを得た 37.6g(58%)。

(2) (1) で得られた化合物 47g(215mmol)を tert-ブタノール 500ml と水 500ml の混合溶媒に溶解し、110℃で加熱攪拌しながら、過マンガン酸カリウム 170g(1.08mol)を徐々に加えた。同温度で1時間加熱攪拌した後、セライトを用いて熱時濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ここに2N塩酸水溶液を滴下し、析出した結晶を濾別し水で洗浄して1,3-ジエチル-1,3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-ベンゾイミダゾール-5,6-ジカルボン酸 40g(67%)を得た。

(3) (2) で得られた化合物 39.6mg(142mmol)を酢酸 200ml と水 200ml の混合

溶媒に溶解し、氷冷下でヒドラジーン水和物 35ml (722mmol) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、水、次いでメタノールで洗浄、乾燥後、1, 3-ジエチル-1, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H, 6H, 7H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-2, 5, 8-トリオン 27.6g (71%) を得た。

(4) (3) で得られた化合物を用いること以外は、参考例 7 の (2) に準じて反応させることにより、5, 8-ジクロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-2-オン (64%) を得た。

(5) (4) で得られた化合物を用いること以外は、参考例 19 の (1) に準じて反応させることにより、4-(8-クロロ-1, 3-ジエチル-1, 3-ジヒドロ-2-オキソ-2H-イミダゾ[4, 5-g]フタラジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 1.81g (89%) を得た。

(6) (5) で得られた化合物 954.8mg (2.07mmol) の酢酸 10ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 200mg の水 2ml および酢酸 3ml の懸濁液を加え、水素気流下、50℃で 5.5 時間加熱攪拌した。触媒をセライトで濾別し、溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製することで、標記化合物 453.1mg (51%) を得た。

製剤例 1 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 7 7	1 0 0 m g
乳 糖	6 0 m g
馬鈴薯でんぷん	3 0 m g
ポリビニルアルコール	2 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
タール色素	微量

製剤例 2 散剤

常法により次の組成からなる散剤を作成する。

化合物 7 7	1 5 0 m g
乳 糖	2 8 0 m g

製剤例 3 シロップ剤

常法により次の組成からなるシロップ剤を作成する。

化合物 77	100mg
精製白糖	40g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	40mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	10mg
ストロベリーフレーバー	0.1cc

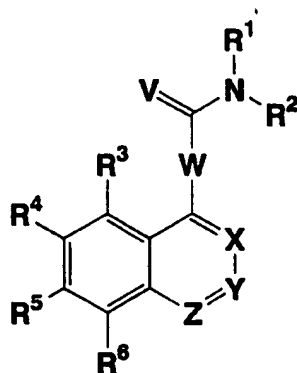
これに水を加えて全量100ccとする。

産業上の利用可能性

本発明により、PDGF 受容体のリン酸化を阻害し異常な細胞増殖や遊走を阻害することにより動脈硬化症、血管再閉塞疾患、癌、糸球体硬化症等の細胞増殖性疾患の予防または治療に対して有用な含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供することができる。

請求の範囲

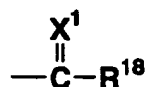
(1) 一般式 (I)



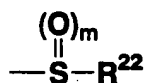
(I)

〔式中、Vは酸素原子または硫黄原子を表し、Wは環上の炭素が同一もしくは異なって1～4個のアルキル基で置換されていてもよい1, 4-ピペラジンジイルまたは1, 4-ホモピペラジンジイルを表し、R¹は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表し、R²は置換アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基、-COR¹⁰（式中、R¹⁰はR¹と同義である）または-SO₂R¹¹（式中、R¹¹は置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の脂環式アルキル基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキ

ル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す)を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは非置換のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は前記 R^{10} と同義であるか、 $-COR^{13}$ (式中、 R^{13} は前記 R^{10} と同義である) または $-SO_2R^{14}$ (式中、 R^{14} は前記 R^{11} と同義である) を表す]、 $-NR^{15}R^{16}$ (式中、 R^{15} は前記 R^{10} と同義であり、 R^{16} は前記 R^{10} と同義であるか、 $-SO_2R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記 R^{11} と同義である) または

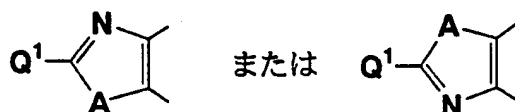


[式中、 X^1 は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{18} は R^{10} と同義であるか、 $-OR^{19}$ (式中、 R^{19} は前記 R^{11} と同義である) または $-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{20} は前記 R^{10} と同義であり、 R^{21} は前記 R^{10} と同義であるか、 R^{20} と R^{21} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す) を表す] を表すか、 R^{15} と R^{16} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表す]、

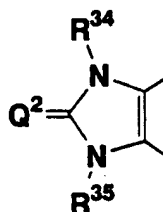


[式中、 m は0～2の整数を表し、 m が0のとき R^{22} は前記 R^{10} と同義であり、 m が1のとき R^{22} は前記 R^{11} と同義であり、 m が2のとき R^{22} は前記 R^{11} と同義であるか、 $-OR^{23}$ (式中、 R^{23} は前記 R^{10} と同義である) または $-NR^{24}R^{25}$ (式中、 R^{24} および R^{25} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{24} と R^{25} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す) を表す] または $-COR^{26}$ [式中、 R^{26} は前記 R^{10} と同義

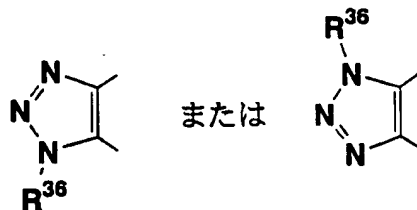
であるか、 $-OR^{27}$ （式中、 R^{27} は前記 R^{10} と同義である）または $-NR^{28}R^{29}$ （式中、 R^{28} および R^{29} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{28} と R^{29} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）を表すか、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうちの隣りあう2つが一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを表すか、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうちの隣りあう2つがそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換のフェニル環を形成するか、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 または R^5 と R^6 がそれぞれが隣接する2つの炭素原子と一緒にあって



〔式中、Aは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{30}-$ （式中、 R^{30} は前記 R^{10} と同義である）を表し、 Q^1 は前記 R^{10} と同義であるか、 $-NR^{31}R^{32}$ （式中、 R^{31} および R^{32} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であるか、 R^{31} と R^{32} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す）または $-SR^{33}$ （式中、 R^{33} は前記 R^{10} と同義である）を表す〕、または



（式中、 R^{34} および R^{35} は同一または異なってそれぞれ前記 R^{10} と同義であり、 Q^2 は酸素原子、硫黄原子または $=N-CN$ を表す）または



(式中、 R^{36} は前記 R^{10} と同義である)を表し、 Z は窒素原子または $C-R^7$ 〔式中、 R^7 は前記 R^{10} と同義であるか、ハロゲン原子、 $-OR^{37}$ (式中、 R^{37} は前記 R^{10} と同義である)、 $-SR^{38}$ (式中、 R^{38} は前記 R^{10} と同義である)または $-NR^{39}R^{40}$ (式中、 R^{39} は前記 R^{10} と同義であり、 R^{40} は前記 R^{10} と同義であるか、 R^{39} と R^{40} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素脂環式複素環基を表す)を表す〕を表し、 Y は窒素原子または $C-R^8$ (式中、 R^8 は前記 R^7 と同義である)を表し、 X は窒素原子または $C-R^9$ 〔式中、 R^9 は水素原子または $-COOR^{41}$ (式中、 R^{41} は前記 R^{18} と同義である)を表す〕を表す。但し、 X 、 Y および Z の少なくとも一つは窒素原子を表す〕で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(2) W が4-ピペラジンジイルである請求の範囲(1)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(3) X および Z が窒素原子を表し、 Y が CH である請求の範囲(2)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(4) R^3 および R^6 が水素原子を表し、 R^4 および R^5 がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは R^{12} である請求の範囲(3)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(5) R^{12} がメチルである請求の範囲(4)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(6) R^1 が水素原子を表し、 R^2 が置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアラルキル基、置換もしくは非置換のヘテロアリール基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基である請求の範囲(5)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(7) R^2 が置換もしくは非置換のアリール基またはヘテロアリール基を表し、Vが酸素原子である請求の範囲(6)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(8) R^2 が置換もしくは非置換のアラルキル基または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表し、Vが硫黄原子である請求の範囲(6)記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(9) 一般式(I)で表わされる含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有してなる医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. ⁶ C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. ⁶ C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 2-167277, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), June 27, 1990 (27. 06. 90) (Family: none)	1 - 9
Y	JP, 6-247942, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), September 6, 1994 (06. 09. 94) (Family: none)	1 - 9
Y A	JP, 58-172379, A (Showa Denko K.K.), October 11, 1983 (11. 10. 83) (Family: none)	1-5, 9 6 - 8
Y A	JP, 60-120872, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), June 28, 1985 (28. 06. 85) (Family: none)	1-5, 9 6 - 8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search November 14, 1997 (14. 11. 97)		Date of mailing of the international search report November 26, 1997 (26. 11. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03510

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D215/46, 217/22, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, 487/04, A61K31/495, 31/50, 31/535, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 2-167277, A (協和醗酵工業株式会社)、27. 6月. 1990 (27. 06. 90) (ファミリーなし)	1-9
Y	JP, 6-247942, A (協和醗酵工業株式会社)、6. 9月. 1994 (06. 09. 94) (ファミリーなし)	1-9
Y A	JP, 58-172379, A (昭和電工株式会社)、11. 10月. 1983 (11. 10. 83) (ファミリーなし)	1-5, 9 6-8
Y A	JP, 60-120872, A (協和醗酵工業株式会社)、28. 6月. 1985 (28. 06. 85) (ファミリーなし)	1-5, 9 6-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 11. 97

国際調査報告の発送日

26. 11. 97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 7019